

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



Rec'd PCT/PTO 18 MAR 2005



(43) 国際公開日
2004 年 4 月 1 日 (01.04.2004)

PCT

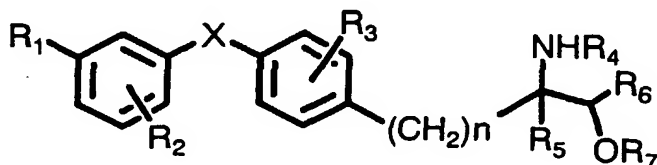
(10) 国際公開番号
WO 2004/026817 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07C 323/62, 323/32, 317/32, 225/16, 217/64, 229/36, 271/22, A61K 31/137, 31/145, 31/165, 31/166, 31/198, 31/216, 31/235, 31/27, 31/421, 31/695, A61P 11/06, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, C07D 263/20, 263/24
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011753
- (22) 国際出願日: 2003 年 9 月 16 日 (16.09.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-272834 2002 年 9 月 19 日 (19.09.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 河野靖志 (KOHNO, Yasushi) [JP/JP]; 〒323-0820 栃木県小山市西城南 5-30-8 Tochigi (JP). 田中清照 (TANAKA, Kiyoteru) [JP/JP]; 〒329-0101 栃木県下都賀郡野木町友沼 5932 B102 Tochigi (JP). 栗山和彦 (KURIYAMA, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒329-0214 栃木県小山市乙女 1-7-16 Tochigi (JP).
- (74) 代理人: 岸田正行, 外 (KISHIDA, Masayuki et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2 丁目 6 番 2 号 丸の内八重洲ビル 424 号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,

[続葉有]

(54) Title: AMINO ALCOHOL DERIVATIVE, ADDITION SALT THEREOF, AND IMMUNOSUPPRESSANT

(54) 発明の名称: アミノアルコール誘導体とその付加塩及び免疫抑制剤

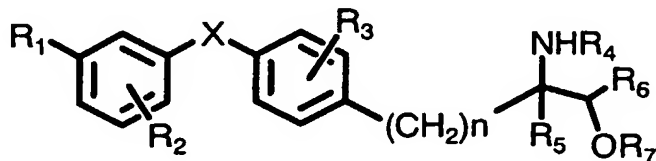


(1)

(57) Abstract: An amino alcohol derivative represented by the general formula (1): (1) {e.g., (±)-2-amino-5-[4-(3-benzoyloxyphenylthio)-2-chlorophenyl]-2-methylpentan-1-ol}. It has excellent immunosuppressive activity and is reduced in side effect.

(57) 要約:

一般式 (1)



(1)

で表されるアミノアルコール誘導体 (具体例: (±)-2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンタン-1-オール) は、優れた免疫抑制作用を有し、かつ副作用の少ないアミノアルコール誘導体である。



HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明細書

アミノアルコール誘導体とその付加塩及び免疫抑制剤

5 技術分野

本発明は、免疫抑制剤として有用なアミノアルコール誘導体とその付加塩並びにその水和物に関する。

背景技術

10 (特許文献 1) WO 9 4 0 8 9 4 3 号明細書

(特許文献 2) 特開平 9 - 2 5 7 9 6 0 2 号公報

(特許文献 3) WO 0 2 0 6 2 6 8 号明細書

(特許文献 4) 特開平 2 0 0 2 - 5 3 5 7 5 号公報

(特許文献 5) 特開平 2 0 0 2 - 1 6 7 3 8 2 号公報

15 免疫抑制剤は関節リウマチ、腎炎、変形性膝関節炎、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患や炎症性腸疾患などの慢性炎症性疾患、喘息、皮膚炎などのアレルギー疾患の治療薬として多方面に利用されている。特に、医療技術の進歩に伴い、組織や臓器等の移植手術が数多く実施されるようになってきた近年の医療現場においては、移植後の拒絶反応をいかにうまくコントロールすることができるかが移植
20 の成否を握っており、この領域においても免疫抑制剤は大変重要な役割を果たしている。

臓器移植においては、アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルに代表される代謝拮抗剤、シクロスポリン A やタクロリムスに代表されるカルシニューリン阻
害剤、プレドニゾロンに代表される副腎皮質ホルモン剤が用いられている。しかし
25 ながら、これらの薬剤は効果が不十分であったり、また腎障害などの重篤な副作用

を回避するために薬物の血中濃度モニタリングが必須とされているものもあり、その効果や副作用の点で必ずしも満足のできるものではない。

さらに、免疫抑制剤の副作用を軽減し十分な免疫抑制作用を得るために、作用機序の異なる複数の薬剤を使用する多剤併用療法が一般的であり、前述した免疫抑制

5 剤とは異なる作用機序を持つ新しいタイプの薬剤の開発も望まれている。

本発明者らはこのような課題を解決するために、2-アミノ-1-エタノール誘導体に着目し、新しいタイプの免疫抑制剤の探索を行った。

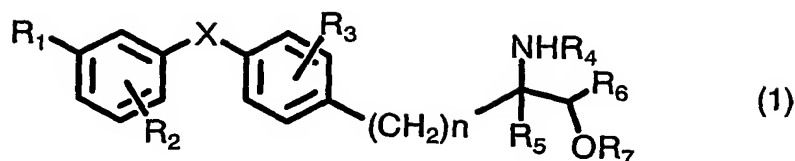
免疫抑制剤として、2-アミノ-1, 3-プロパンジオール誘導体が（特許文献1）、（特許文献2）に開示されているが、本発明の特徴であるジアリールスルフィ
10 ド基またはジアリールエーテル基を有する2-アミノ-1-エタノール誘導体が優れた免疫抑制効果を示すことは知られていなかった。また、（特許文献3）、（特許文献4）、（特許文献5）に免疫抑制剤としてアミノアルコール誘導体が開示されているが、本出願化合物とは構造を異にするものである。

15 発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、優れた免疫抑制作用を有し、かつ副作用の少ないアミノアルコール誘導体を提供することにある。

本発明者らは、代謝拮抗剤やカルシニューリン阻害剤とは作用機序を異にする免疫抑制剤について鋭意研究を重ねた結果、これまでに知られている免疫抑制剤とは
20 構造を異にした新規なジアリールスルフィド基またはジアリールエーテル基を有するアミノアルコール誘導体、特に一方のアリール基のパラ位にアミノアルコール基を含む炭素鎖を有し、もう一方のアリール基のメタ位に置換基を有する化合物が強力な免疫抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は一般式（1）



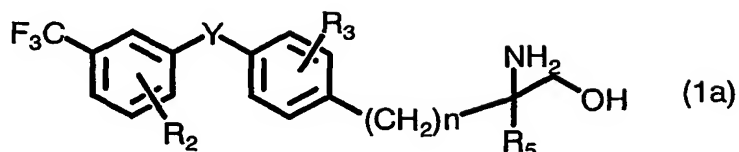
- [式中、 R_1 はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、置換基を有しても良いフェノキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基を示し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、 R_4 は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、フェニル基、置換基を有しても良いベンジル基、炭素数1～5の低級脂肪族アシル基、置換基を有しても良いベンゾイル基を示し、 R_5 は水素原子、モノハロゲノメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、フェニル基、アラルキル基、炭素数2～4の低級アルケニル基、炭素数2～4の低級アルキニル基を示し、 R_6 、 R_7 は同一又は異なって水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基を示し、 X はO、S、SO、SO₂を、 n は1～4の整数を示す]

で表されることを特徴とするアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤である。

発明を実施するための最良の形態

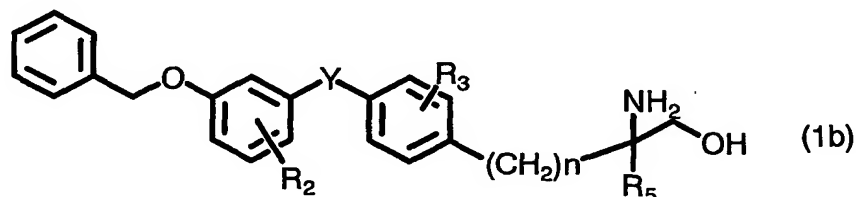
さらに詳しくは、

本発明は、一般式 (1a)



5 [式中、YはOまたはSを示し、 R_2 、 R_3 、 R_5 及びnは前記定義に同じ] で表されることを特徴とするアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩、および

一般式 (1b)



10 [式中、YはOまたはSを示し、 R_2 、 R_3 、 R_5 及びnは前記定義に同じ] で表されることを特徴とするアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種以上を有効成分とする免疫抑制剤に関するものである。

本発明における上記一般式 (1)、一般式 (1a) 及び一般式 (1b) は新規化合物である。

15 本発明における一般式 (1) で表される化合物の薬理学的に許容される塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩のような酸付加塩が挙げられる。

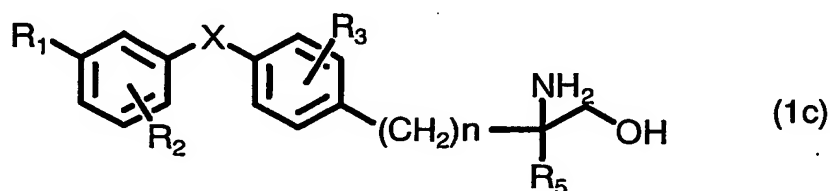
また、本発明の一般式 (1) において、「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、「トリハロメチル基」とはトリフルオロメチル基、
20 トリクロロメチル基を表し、「炭素数 1～4 の低級アルキル基」、「炭素数 1～4 の低級アルコキシ基」、「炭素数 1～4 の低級アルキルチオ基」、「炭素数 1～4 の低級

アルキルスルフィニル基」、「炭素数 1 ～ 4 の低級アルキルスルホニル基」などの「低級アルキル基」とは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、
t-ブチルなどの直鎖もしくは分岐した炭素数 1 ～ 4 の炭化水素が挙げられる。

「置換基を有しても良いフェノキシ基」、「置換基を有しても良いアラルキル基」、

- 5 「置換基を有しても良いベンゾイル基」、「置換基を有しても良いベンジル基」とは、ベンゼン環上の任意の位置にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基を有するものが挙げられる。「アラルキル基」、「アラルキルオキシ基」の「アラルキル基」とはベンジル基、ジフェニルメチル基、フェネチル基、
10 フェニルプロピル基が挙げられる。また、「炭素数 1 ～ 5 の低級脂肪族アシル基」とは、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などの直鎖もしくは分岐した炭素数 1 ～ 5 の低級脂肪族アシル基が挙げられる。「炭素数 2 ～ 4 の低級アルケニル基」とは例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、
15 1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基、3-ブテニル基などの不飽和 2 重結合を有する炭素数 2 ～ 4 の炭化水素が挙げられる。「炭素数 2 ～ 4 の低級アルキニル基」とは例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基などの不飽和 3 重結合を有する炭素数 2 ～ 4 の炭化水素が挙げられる。

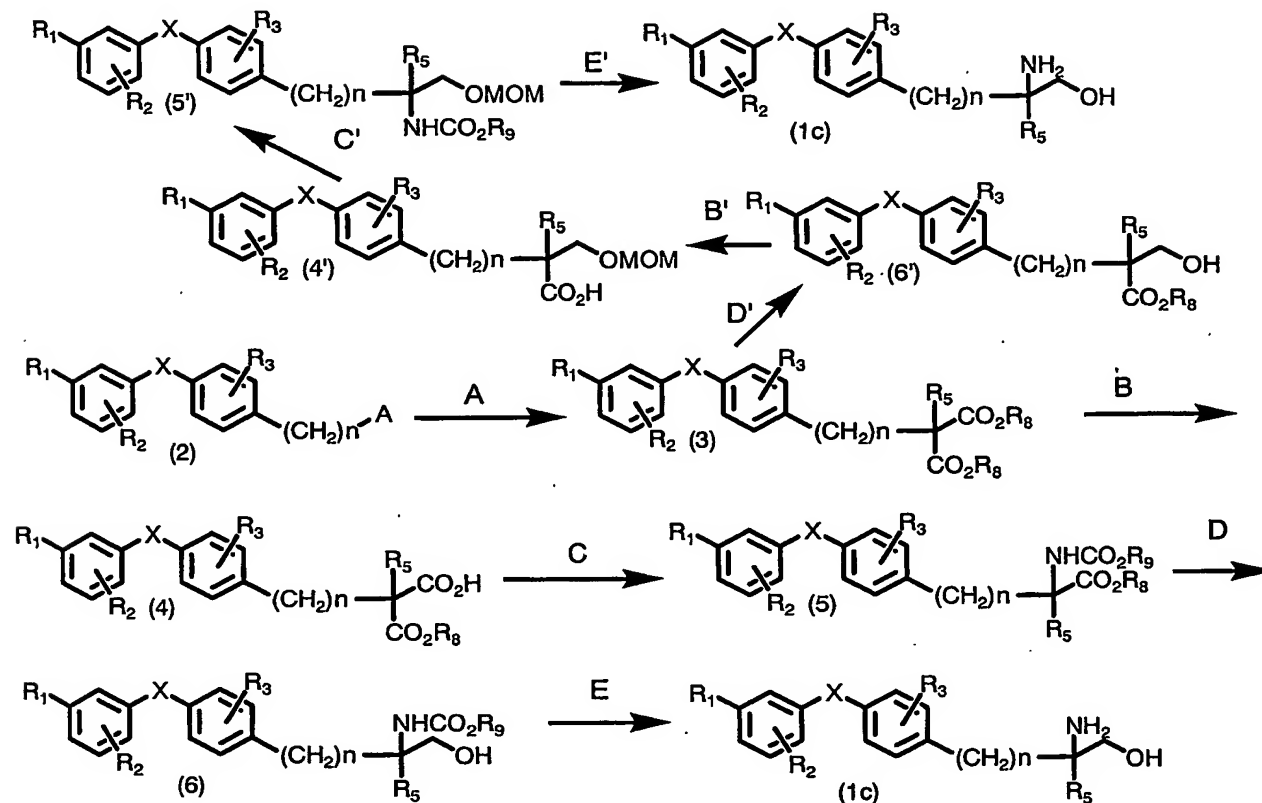
- 20 本発明によれば、上記一般式 (1) で表される化合物のうち R_4 、 R_6 、 R_7 が水素原子である化合物、すなわち一般式 (1c)



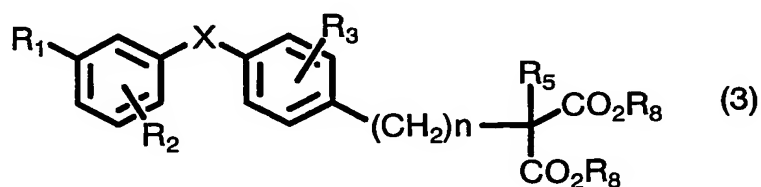
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、例えば以下に示すような経路により製造することができる。

合成経路 1

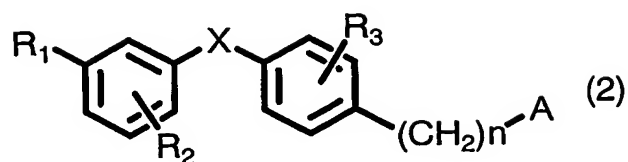


5 合成経路 1 で一般式 (3)



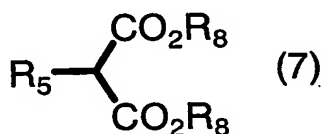
[式中、 R_8 は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、一般式 (2)



[式中、Aは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物と一般式(7)

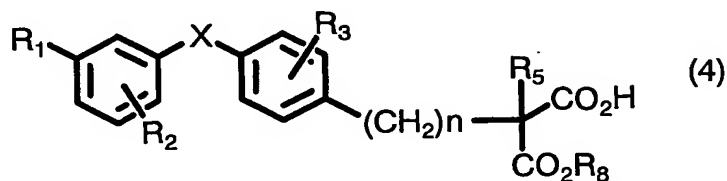


[式中、 R_5 及び R_8 は前述の通り]

で表される化合物を塩基存在下に作用させることによって製造することができる(工程A)。

反応はメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)などを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

合成経路1で一般式(4)



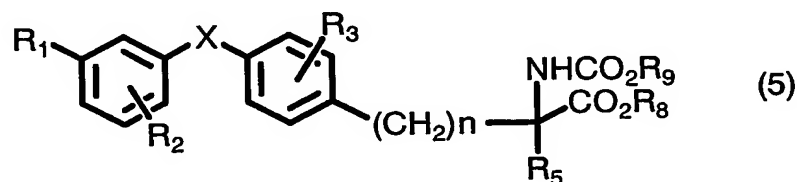
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(3)で表される化合物を加水分解することによって製造することができる(工程B)。

反応は水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液

などの塩基の存在下、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMF、DMSOなどを用い、反応温度は0℃～加熱還流下に行うことができる。また、好ましくは水酸化カリウムをエタノール溶媒中で50℃にて作用させる方法が良い。

5 合成経路1で一般式(5)

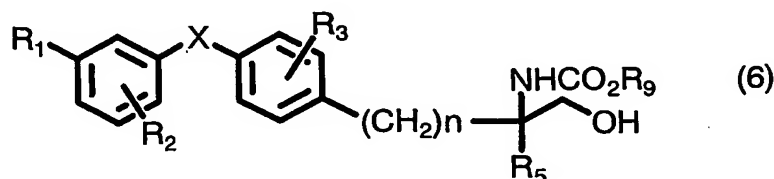


[式中、 R_9 は炭素数1～4の低級アルキル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 、 X 及び n は前述の通り]

10 で表される化合物は、上記一般式(4)で表される化合物を Curtius 転位させることによって製造することができる(工程C)。

15 反応は、カルボキシル基をカルバマートに変換する一般的手法を用いることができ、例えばクロル炭酸エチルと NaN_3 を用いる方法や、好ましくはジフェニルリン酸アジド(DPPA)をトリエチルアミンなどの塩基存在下、ベンゼンやトルエン溶媒中加熱攪拌した後にメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、
20 プタノール、*t*-ブタノールなどの低級アルコールを加えて加熱攪拌を継続するか、もしくは低級アルコールのみを反応溶媒として用い加熱攪拌下、好ましくは加熱還流下に行うことができる。

合成経路1で一般式(6)



20 [式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_9 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、上記一般式(5)で表される化合物を還元することによって

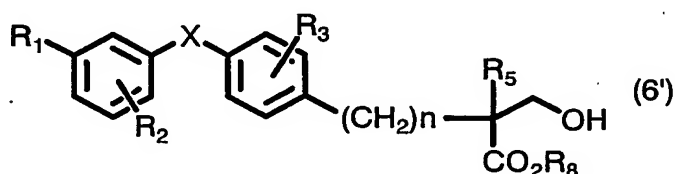
製造することができる（工程D）。

反応は、ボラン（ BH_3 ）や9-ボラピシクロ[3.3.1]ノナン（9-BBN）のようなアルキルボラン誘導体、ジイソブチルアルミニウムヒドリド（ $(\text{iBu})_2\text{AlH}$ ）、水素化ホウ素ナトリウム（ NaBH_4 ）、水素化アルミニウムリチウム（ LiAlH_4 ）等の金属水素錯化合物、好ましくは水素化ホウ素リチウム（ LiBH_4 ）を用い、反応溶媒としてはTHF、1,4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0℃～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

合成経路1で前述一般式（1c）で表される化合物は上記一般式（6）で表される化合物を酸分解するか加水分解することによって製造することができる（工程E）。

10 反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、
15 水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

合成経路1で一般式（6'）



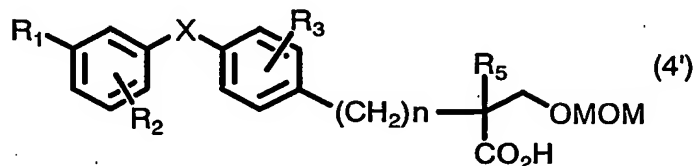
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 、X及びnは前述の通り]

20 で表される化合物は、前述一般式（3）で表される化合物を還元することによって製造することができる（工程D'）。

反応は BH_3 や9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $(\text{iBu})_2\text{AlH}$ 、 NaBH_4 、 LiBH_4 、 LiAlH_4 等の金属水素錯化合物、好ましくはトリブトキシ水素化アルミニウム

ムリチウム ($\text{LiAl}(\text{t-BuO})_3$) を用い、反応溶媒としては 1, 4-ジオキサンやエタノール、メタノール、好ましくは THF を用い、反応温度は 0°C ~ 加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

合成経路 1 で一般式 (4')

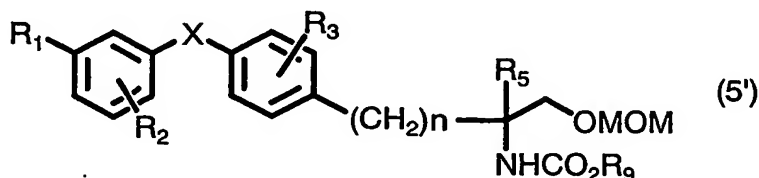


[式中、MOMはメトキシメチル基を表し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は上記一般式 (6') で表される化合物の水酸基をメトキシメチル基 (MOM) で保護した後、エステルを加水分解することによって製造することができる (工程 B')。

反応はトリエチルアミン、ピリジン好ましくはジイソプロピルエチルアミンを塩基として用い、THF、1, 4-ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリルを有機溶媒として用い 0°C ~ 室温下にメトキシメリルクロリドあるいはメトキシメチルブロミドと反応させ MOM 基を導入後、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応溶媒としてはメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMF、DMSOなどを用い、反応温度は 0°C ~ 加熱還流下に行うことができる。

合成経路 1 で一般式 (5')



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_9 、MOM、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は上記一般式 (4') で表される化合物を Curtius 転位させるこ

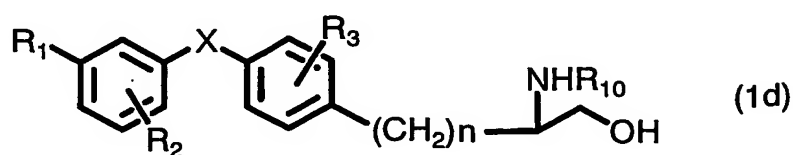
とによっても製造することができる（工程C'）。

反応はカルボキシ基をカルバマートに変換する一般的手法を用いることができ、例えばクロル炭酸エチルと NaN_3 を用いる方法や、好ましくはジフェニルリン酸アジド（DPPA）をトリエチルアミンなどの塩基存在下、ベンゼンやトルエン溶媒
5 中加熱攪拌した後にメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、t-ブタノールなどの低級アルコールを加えて加熱攪拌を継続するか、もしくは低級アルコールのみを反応溶媒として用い加熱攪拌下、好ましくは加熱還流下に行うことができる。

前述一般式（1c）で表される化合物は上記一般式（5'）で表される化合物を酸
10 分解するか加水分解することによって製造することができる（工程E'）。

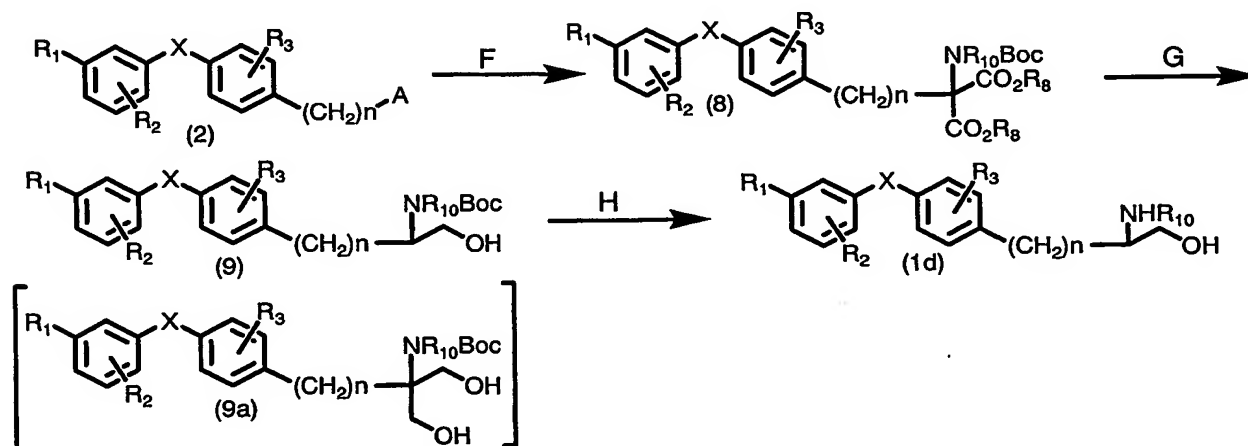
反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～
15 常温下に行うことができる。またはメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にてカルバマート基を脱保護した後、上述した酸分解によってMOM基の除去を行なうことができる。

一般式（1）で表される化合物のうち R_4 が水素原子、炭素数1～4の低級アル
20 キル基、フェニル基、置換基を有しても良いベンジル基で、 R_5 、 R_6 及び R_7 が水素原子である化合物、すなわち一般式（1d）

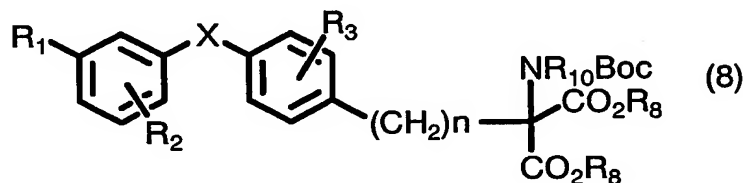


[式中、 R_{10} は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、フェニル基及び置換基を有しても良いペンシル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 及び n は前述の通り]で表される化合物は、以下に示すような経路によっても製造することができる。

5 合成経路 2

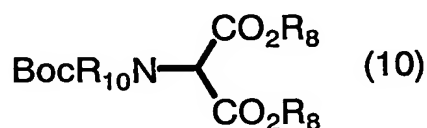


合成経路 2 で一般式 (8)



[式中、Boc は t -ブトキシカルボニル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_8 、 R_{10} 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、前述一般式 (2) で表される化合物と一般式 (10)

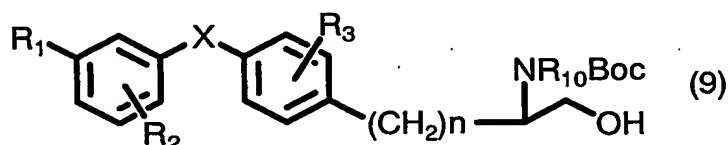


[式中、 R_8 、 R_{10} 及び Boc は前述の通り]

で表される化合物を塩基存在下に作用させることによって製造することができる (工程 F)。

反応はメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

合成経路2で一般式(9)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{10} 、X、Boc 及び n は前述の通り]

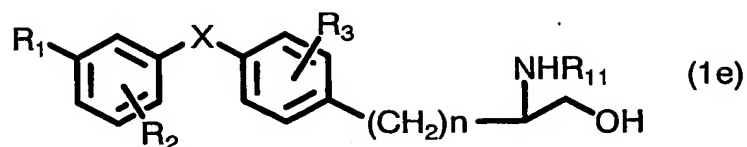
で表される化合物は、上記一般式(8)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程G)。

反応は、 BH_3 や 9-BBN のようなアルキルボラン誘導体、 $(iBu)_2AlH$ 、 $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $LiBH_4$ を用い、反応溶媒としては THF、1, 4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0℃～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

15 合成経路2で前述一般式(1d)で表される化合物は、上記一般式(9)で表される化合物を酸分解することによって製造することができる(工程H)。

反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～
20 常温下に行うことができる。

一般式(1)で表される化合物のうち R_4 が炭素数1～5の低級脂肪族アシル基、置換基を有しても良いベンゾイル基で、 R_5 、 R_6 及び R_7 が水素原子である化合物、すなわち一般式(1e)

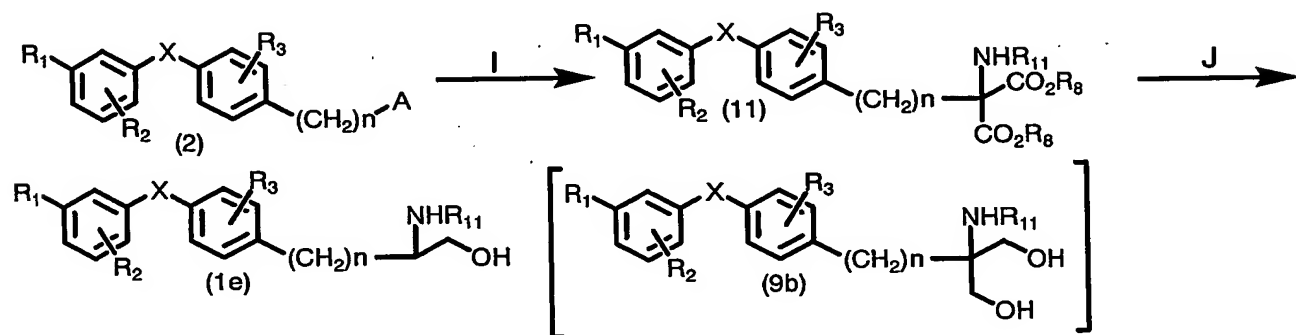


[式中、 R_{11} は炭素数1～5の低級脂肪族アシル基及び置換基を有しても良いベンゾイル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 及び n は前述の通り]

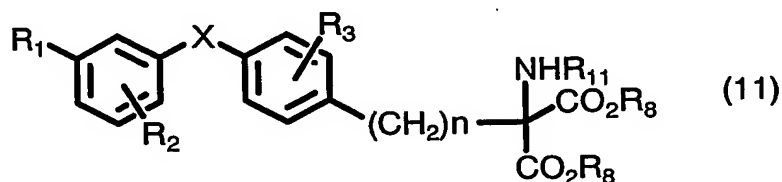
で表される化合物は、下記に示す合成経路3によって製造することができる。

5

合成経路3

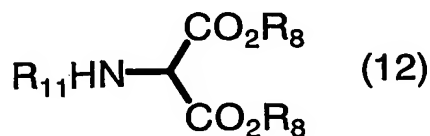


10 合成経路3で一般式(11)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_8 、 R_{11} 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、前述一般式(2)で表される化合物と一般式(12)



15 [式中、 R_8 及び R_{11} は前述の通り]

で表される化合物を塩基の存在下に作用させることによって製造することができる

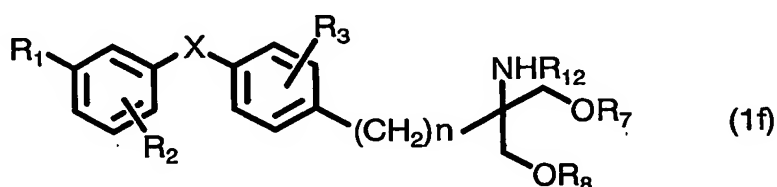
(工程 I)。

反応はメタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩
5 基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

合成経路3で前述一般式(1e)で表される化合物は、上記一般式(11)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程J)。

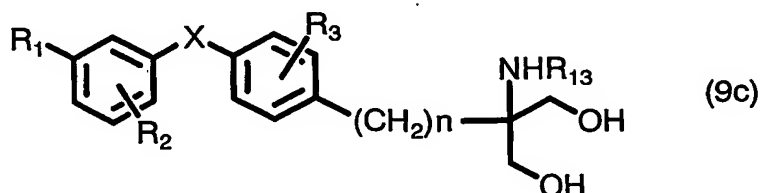
反応は、 BH_3 や9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $(iBu)_2AlH$ 、 $NaBH_4$ 、
10 $LiAlH_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $LiBH_4$ を用い、反応溶媒としてはTHF、1, 4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は0℃～加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。

一般式(1)で表される化合物のうち R_4 が水素原子、炭素数1～5の低級脂肪族アシル基あるいは置換基を有しても良いベンゾイル基で、 R_5 が炭素数1～4の
15 低級アルコキシメチル基、 R_6 が水素原子である化合物、すなわち一般式(1f)



[式中、 R_{12} は水素原子、炭素数1～5の低級脂肪族アシル基、置換基を有しても良いベンゾイル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_7 、 R_8 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、前記合成経路2及び合成経路3で得られるジオール体、すな
20 わち一般式(9c)



[式中、 R_{13} は炭素数1～5の低級脂肪族アシル基、置換基を有しても良いベンゾイル基、Boc基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物と一般式(13)



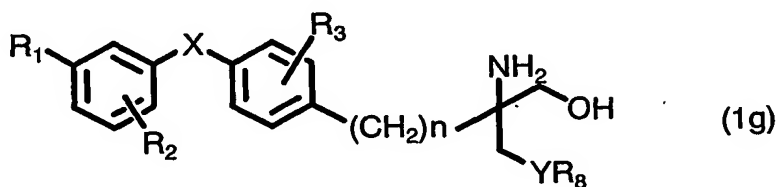
5 [式中、 R_8 及び A は前述の通り]

で表される化合物を反応させた後、必要に応じて酸分解することによって製造することができる。

反応はトリエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在下、塩化メチレン、THF、1,4-ジオキサンなどを反応溶媒として用い0℃～常温下に行うことができる。

10 好ましくは、酸化銀の存在下、アセトニトリル中、常温下に反応させる方法が良い。
また、一般式(9c)の R_{13} がBoc基である場合の酸分解反応は酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。

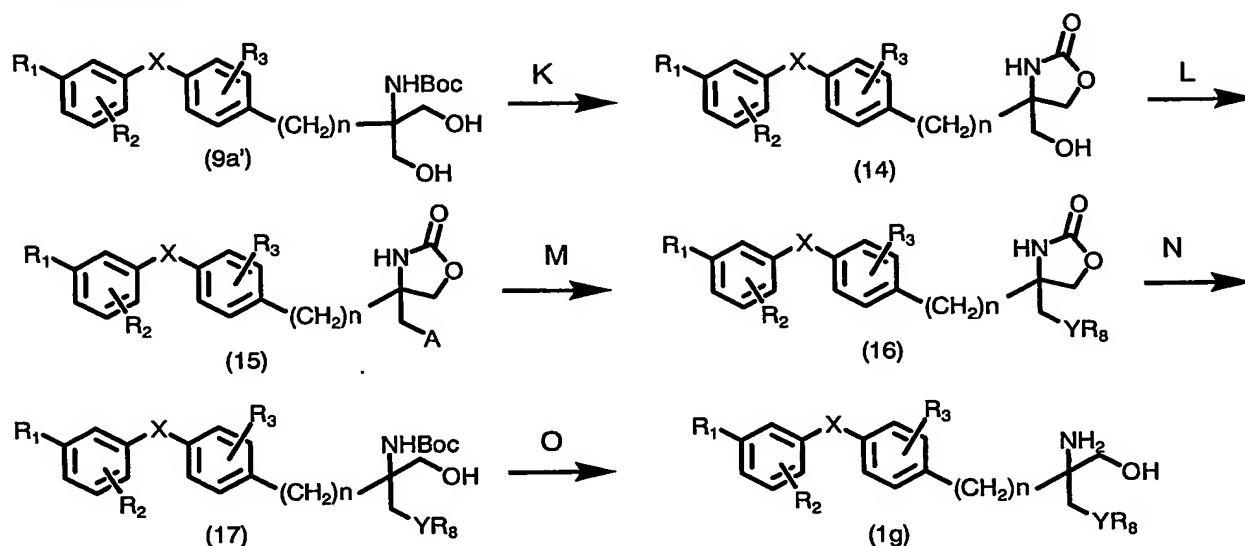
15 一般式(1)で表される化合物のうち R_5 が炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオメチル基、 R_4 、 R_6 、 R_7 が水素原子である化合物、すなわち一般式(1g)



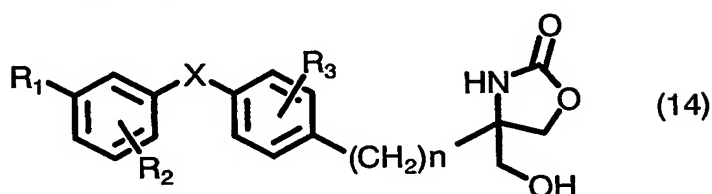
20 [式中、 Y は酸素原子または硫黄原子を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_8 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は以下の合成経路によっても製造することができる。

合成経路 4

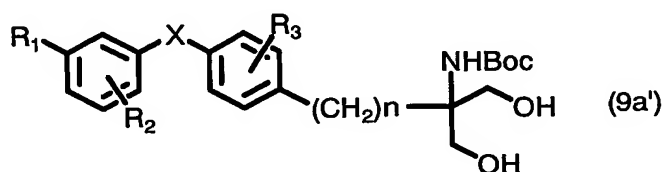


上記合成経路 4 で一般式 (14)



5 [式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、前記一般式 (9a) の化合物の R_{10} が水素原子である化合物、すなわち一般式 (9a')



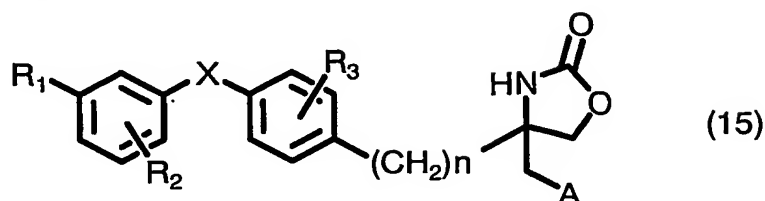
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、Boc、 X 及び n は前述の通り]

10 で表される化合物から製造することができる (工程K)。

反応は水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシドなどの無機塩基の存在下、THF、1,4-ジオキサン、DMF、ベンゼン、トルエンを反応溶媒として用い、0℃～加熱還流下、好ましくは常温下に行うことができる。また、ピリジン溶媒中、パラトルエンスルホンクロリドと加

熱還流下、好ましくは80℃～100℃にて行うこともできる。

合成経路4で一般式(15)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 A 、 X 及び n は前述の通り]

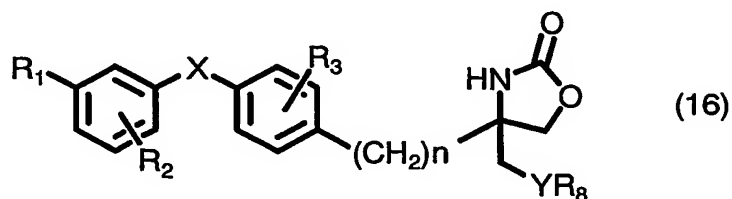
- 5 で表される化合物は、前記一般式(14)で表される化合物のヒドロキシ基をハロゲン原子に変換することによって製造することができる(工程L)。

反応は、トリフェニルフォスフィン、イミダゾールの存在下、塩化メチレン、THF、1,4-ジオキサンを反応溶媒として用い、0℃～常温下にて四塩化炭素、四臭化炭素あるいはヨウ素等を反応させて製造することができる。また、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼンなどの溶媒を用い、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基存在下、パラトルエンスルホンクロリド、またはメタンスルホンクロリドと0℃～80℃にて好ましくは常温下にて反応させ対応するスルホン酸エステルを合成後、THF、アセトニトリル好ましくはアセトン

10 を反応溶媒として用い、常温下から加熱還流下に臭化ナトリウム、臭化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムあるいはフッ化カリウム、フッ化ナトリウムを作用させても製造することができる。

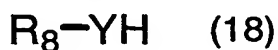
15

合成経路4で一般式(16)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_8 、 X 、 Y 及び n は前述の通り]

- 20 で表される化合物は、前記一般式(15)で表される化合物と一般式(18)

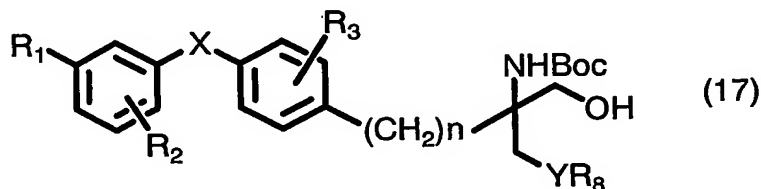


[式中、 R_8 及びYは前述の通り]

で表される化合物を反応させることによって製造することができる（工程M）。

反応はトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基、あるいは水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムブトキシド、カリウムブトキシドなどの無機塩基の存在下、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMF好ましくはTHFを反応溶媒として用い、0℃～常温下に行うことができる。

反応経路4で一般式（17）



10 [式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_8 、X、Y、n及びBocは前述の通り]

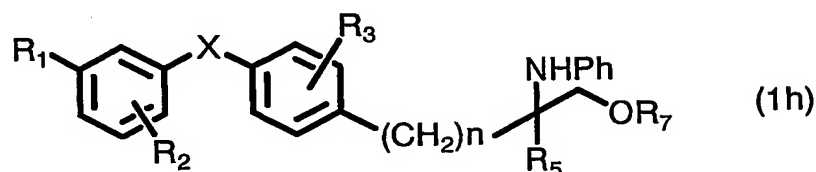
で表される化合物は、前記一般式（16）で表される化合物をBoc化後、オキサゾリジノン環を開環させることによって製造することができる（工程N）。

15 反応はTHF、1, 4-ジオキサン、好ましくはアセトニトリルを反応溶媒として用い、通常のBoc化条件にて行うことができ、好ましくはジメチルアミノピリジンの存在下、 Boc_2O を常温下～80℃にて作用させBoc化体を製造後、炭酸セシウムの存在下、メタノールを溶媒として、常温下にオキサゾリジノン環を開環させることができる。

合成経路4で前記一般式（1g）で表される化合物は上記一般式（17）で表される化合物を酸分解することによって製造することができる（工程O）。

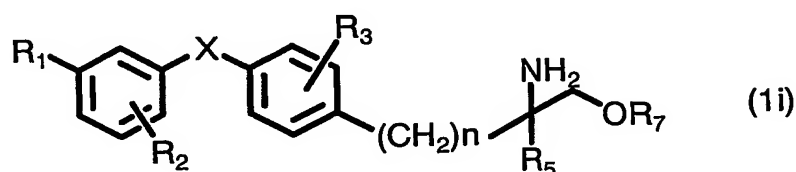
20 反応は、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。

一般式 (1) で表される化合物のうち R_4 がフェニル基、 R_6 が水素原子である化合物、すなわち一般式 (1h)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_7 、X及びnは前述の通り]

5 で表される化合物は一般式 (1i)

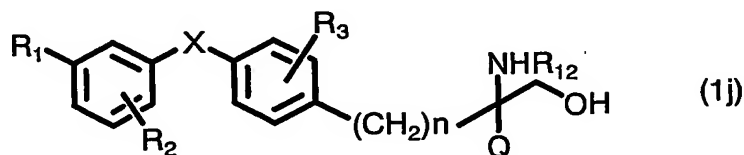


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_7 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物とフェニルピスマス試薬を反応させることによって製造することができる。

10 反応は $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$ を酢酸銅の存在下、反応溶媒として塩化メチレンを用い、場合によってはモレキュラシープスを加え、常温下に反応させるのが好ましい。

一般式 (1) で表される化合物のうち R_4 が水素原子、炭素数 1～5 の低級脂肪族アシル基、置換基を有しても良いベンゾイル基、 R_5 が炭素数 2～4 の低級アルケニル基、 R_6 、 R_7 が水素原子である化合物、すなわち一般式 (1j)



15

[式中、Qは炭素数 2～4 の低級アルケニル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{12} 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は前記一般式 (9c) で表される化合物のヒドロキシ基の一つを保護した後、残ったヒドロキシ基をアルデヒドに酸化し引き続き Wittig 反応により

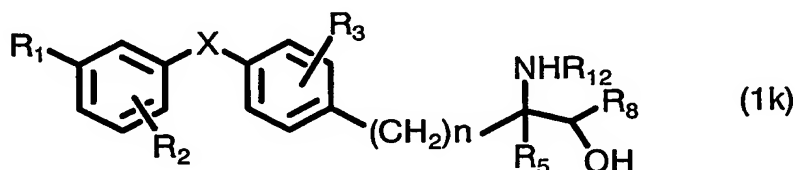
アルケニル基を構築後、必要に応じ脱保護することによって製造することができる。

反応は、まず一般のヒドロキシ基保護基であるアセチル基、ベンゾイル基などのアシル型保護基や *t*-ブチルジメチルシリル基、*t*-ブチルジフェニルシリル基などのシリル型保護基、あるいはメトキシメチル基、ベンジル基などのアルキル型保護基を用いてヒドロキシ基の一方を保護した後、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウムなどの酸化クロム-ピリジン錯体や酸化クロム、炭酸銀、二酸化マンガン等の金属酸化剤や塩化オキザリル、無水トリフルオロ酢酸、無水酢酸、DCC、三酸化硫黄-ピリジン錯体等の各種DMSO活性化剤を用いたDMSO酸化によりアルデヒドを得た後、Wittig 反応にふすことができる。Wittig 反応は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の低級アルキル基を持つホスホニウム塩を水素下ナトリウム、水素下カリウム、ナトリウムブトキシド、カリウムブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基の存在下、THF、エーテル、DMSO、1, 4-ジオキサン等を反応溶媒として用い、-78℃～常温下に行うことができる。また、引き続きヒドロキシ基の脱保護反応は、アシル型ヒドロキシ保護体の場合、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウムなどの塩基の存在下、反応温度としては0℃～常温下にて行うことができる。また、シリル型ヒドロキシ保護体の場合、THF、DMF、1, 4-ジオキサン等を溶媒として用い、フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリドを0℃～常温下に作用させて行う事ができる。ベンジル基である場合には通常の接触還元によってまた、メトキシメチル基である場合には酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させることによって脱保護できる。さらに、

一般式 (9 c) の R_{13} が Boc 基である場合、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスル

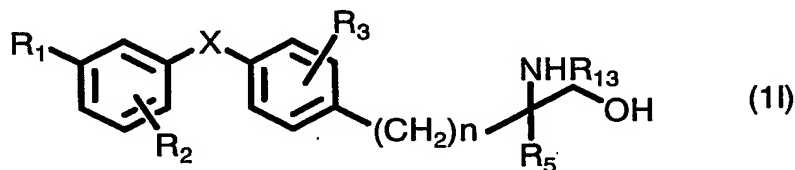
ホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、酸分解反応し Boc 基の除去ができる。

一般式 (1) で表される化合物のうち R_4 が水素原子、炭素数 1~5 の低級脂肪族アシル基あるいは置換基を有しても良いベンゾイル基で、 R_6 が炭素数 1~4 の低級アルキル基、 R_7 が水素原子である化合物、すなわち一般式 (1k)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 、 R_{12} 、X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は一般式 (1l)



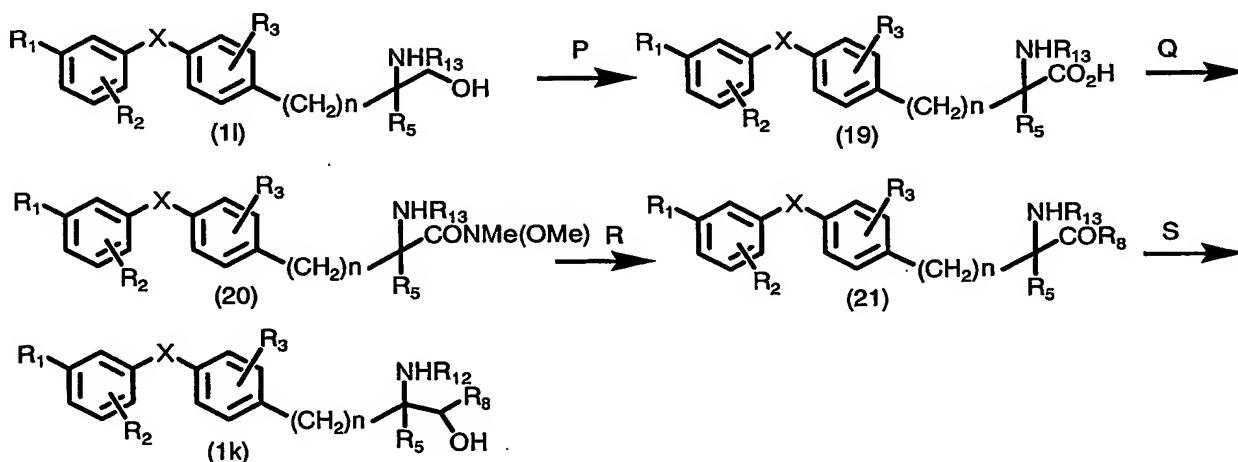
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_{13} 、X 及び n は前述の通り]

で表される化合物をアルデヒドへと酸化し、有機金属試薬と反応させた後、必要に応じ脱保護することによって製造することができる。

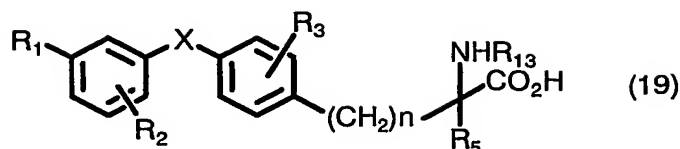
酸化反応は、一般に用いられるアルコールのアルデヒドへの酸化手法を用いることができ、例えばクロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウムなどの酸化クロム-ピリジン錯体や酸化クロム、炭酸銀、二酸化マンガン等の金属酸化剤や、塩化オキザリル、無水トリフルオロ酢酸、無水酢酸、DCC、三酸化硫黄-ピリジン錯体等の各種 DMSO 活性化剤を用いた DMSO 酸化が挙げられ、得られたアルデヒド体はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の低級アルキルリチウムや低級アルキル Grignard 試薬を THF、エーテル、1,4-ジオキサン等を反応溶媒として用い、0℃~常温下に行うことができる。さらに R_{13} が Boc 基であ

- る場合の脱保護反応は酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。またはR₁₃が低級脂肪族アシル基、置換基を有しても良いベンゾイル基の場合で脱保護が必要な場合、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウムなどの塩基の存在下、反応温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃から100℃にて行うことができる。
- 10 さらに一般式(1k)で表される化合物は下記の合成経路によっても製造することができる。

15 合成経路 5



合成経路 5 で一般式 (19)

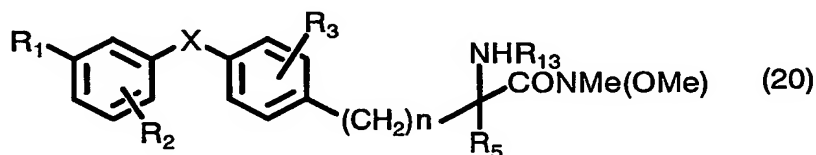


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_{13} 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は前述一般式(11)で表される化合物を酸化することによって製造することができる(工程P)。

- 5 反応は過マンガン酸カリウム、四酢酸鉛、四酸化ルテニウム、好ましくはクロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウムなどの酸化クロムーピリジン錯体や酸化クロムを酸化剤として用い、反応溶媒はアセトン、DMF、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、酢酸などを用い、0℃～常温下に行うことができる。

合成経路5で一般式(20)



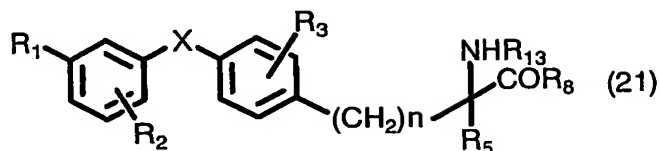
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_{13} 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、前述一般式(19)で表される化合物とN, O-ジメチルヒドロキシルアミンを縮合させることによって製造することができる(工程Q)。

- 15 反応は通常のパепチド結合形成反応に用いられる混合酸無水物法や活性エステル法によって製造することができ、好ましくは縮合剤を用いる方法が適している。反応は、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下にジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、DPPA、ジエチルホスホニルシアニド(DEPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(WSC)等の縮合剤の存在下、場合によっては4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)を触媒として加え、反応溶媒としてはTHF、
- 20 DMSO、DMF、塩化メチレン等を用い、反応温度としては0℃～室温下に行う

ことができる。

合成経路 5 で一般式 (21)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_8 、 R_{13} 、 X 及び n は前述の通り]

5 で表される化合物は上記一般式 (20) で表される化合物と一般式 (22)



[式中、 M は Li 、 $MgCl$ 、 $MgBr$ 、 MgI を示し、 R_8 は前述の通り]

で表される化合物を反応させることによって製造することができる (工程 R)。

反応は、エーテル、1, 4-ジオキサン、THFなどの有機溶媒を用い、 $-78^{\circ}C \sim$

10 常温下に行うことができる。

合成経路 5 で一般式 (1 k) で表される化合物は上記一般式 (21) で表される化合物を還元後、必要に応じては脱保護することによって製造することができる。

反応は、 BH_3 や 9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $(iBu)_2AlH$ 、 $NaBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 等の金属水素錯化合物、好ましくは $LiBH_4$ を用い、反応溶媒としてはTHF、

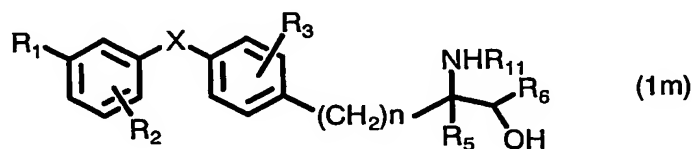
15 1, 4-ジオキサンやエタノール、メタノールなどを用い、反応温度は $0^{\circ}C \sim$ 加熱還流下、好適には常温下にて行うことができる。また R_{13} が Boc 基である場合の脱

保護反応は酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は $0^{\circ}C \sim$

20 常温下に行うことができる。さらに R_{13} が低級脂肪族アシル基、置換基を有しても良いベンゾイル基の場合で脱保護が必要な場合、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウムなどの塩基の存在下、反応

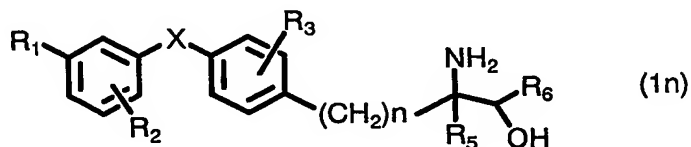
温度としては0℃～加熱還流下にて、好適には80℃～100℃にて行うことができる。

一般式(1)で表される化合物のうち R_4 が炭素数1～5の低級アシル基、置換基を有しても良いベンゾイル基である化合物、すなわち一般式(1m)



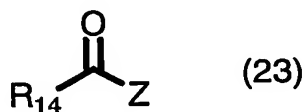
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_{11} 、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は一般式(1n)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、X及びnは前述の通り]

10 で表される化合物を一般式(23)



[式中、 R_{14} は炭素数1～4の低級アルキル基あるいは置換基を有しても良いフェニル基を、Zはハロゲン原子またはヒドロキシ基を示す]

で表される化合物と縮合させることによって製造することができる。

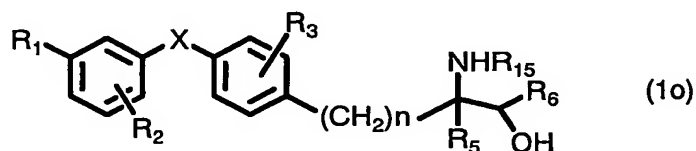
15 反応は一般式(23)のZがヒドロキシ基の場合、通常のペプチド結合形成反応に用いられる混合酸無水物法や活性エステル法によって製造することができ、好ましくは縮合剤を用いる方法が適している。反応は、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下にDCC、DIPC、DPPA、DEPC、WSC等の縮合剤の存在下、場合によってはDMAPを触媒として加え、反応溶媒としてはTHF、

20 DMSO、DMF、塩化メチレン等を用い、反応温度としては0℃～室温下に行う

ことができる。

また、一般式(23)のZがハロゲン原子の場合、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下にTHF、塩化メチレン、1,4-ジオキサンなどを溶媒として用い、0℃～室温下に行うことができる。

- 5 一般式(1)でR₄が炭素数1～4の低級アルキル基、置換基を有しても良いベンジル基である化合物すなわち一般式(1o)

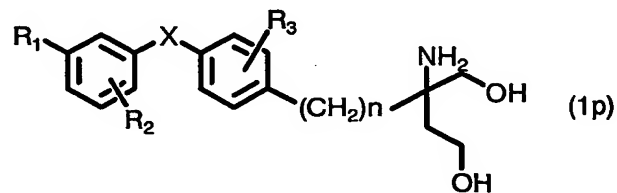


[式中、R₁₅は炭素数1～4の低級アルキル基、無置換または置換基を有しても良いベンジル基を示し、R₁、R₂、R₃、R₅、R₆、X及びnは前述の通り]

- 10 で表される化合物は、前述一般式(1m)で表される化合物を還元することによって製造することができる。

反応はBH₃やNaBH₄、LiBH₄などの金属水素錯化合物、好ましくはLiAlH₄を用い、反応溶媒としてはTHFや1,4-ジオキサンなどを用い、0℃～加熱還流下に行うことができる。

- 15 一般式(1)で表される化合物のうちR₅がヒドロキシエチル基、R₄、R₆およびR₇が水素原子である化合物、すなわち一般式(1p)

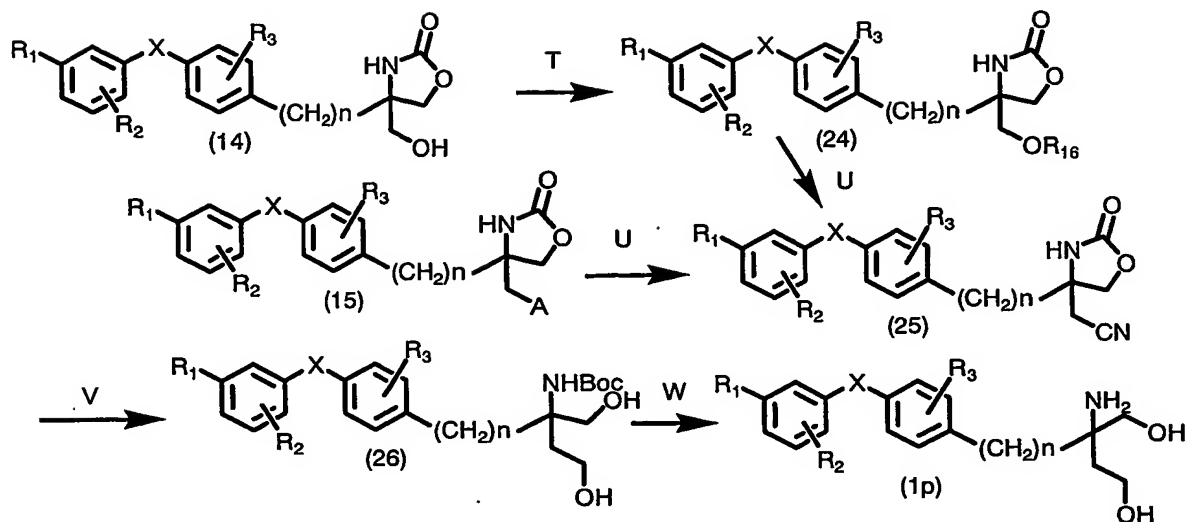


[式中、R₁、R₂、R₃、X及びnは前述の通り]

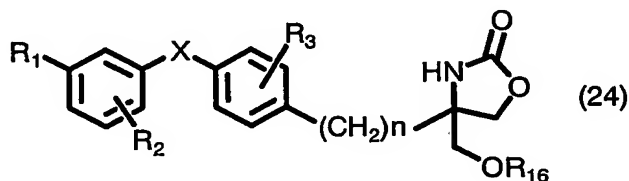
で表される化合物は下記の合成経路によって製造することができる。

20

合成経路6



合成経路 6 で一般式 (24)

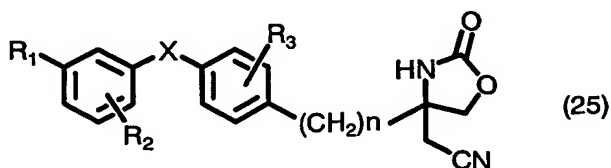


[式中、 R_{16} はメタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は前述一般式 (14) で表される化合物にメタンスルホニウムクロリド、あるいはp-トルエンスルホニウムクロリドを作用させることによって製造することができる (工程 T)。

反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基の存在下に無溶媒または塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、THFなどを有機溶媒として用い、0℃～常温下に行うことができる。

合成経路 6 で一般式 (25)

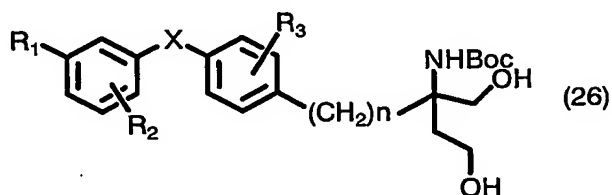


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は、前述一般式（１５）または上記一般式（２４）で表される化合物にシアン化ナトリウム、あるいはシアン化カリウムを作用させることによって製造することができる（工程Ｕ）。

反応は１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦを溶媒として用い、場合によっては水を加え常温～８０℃にて行うことができる。

合成経路６で一般式（２６）



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、Boc、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は上記一般式（２５）で表される化合物を加水分解し、Boc化後還元するか、工程Nと同様にしてBoc化後にオキサゾリジノン環を開環し、その後還元することによって製造することができる（工程V）。

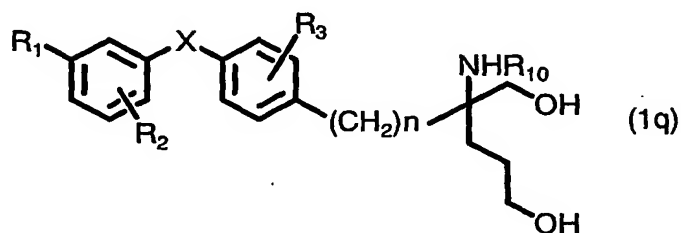
反応はメタノール、エタノール、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウムなどの塩基の存在下、反応温度としては０℃～加熱還流下にて、好適には８０℃～１００℃にて行うことができる。その後、 Boc_2O を常温下に作用させる通常のBoc化反応を行った後、 BH_3 や NaBH_4 、 LiBH_4 などの金属水素錯化合物、好ましくは LiAlH_4 を用い、反応溶媒としてはＴＨＦや１，４－ジオキサンなどを用い、０℃～加熱還流下に行うことができる。または、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、好ましくはアセトニトリルを反応溶媒として用い、好ましくはジメチルアミノピリジンの存在下、 Boc_2O を常温下～８０℃にて作用させBoc化体を製造後、炭酸セシウムの存在下、メタノールを溶媒として、常温下にオキサゾリジノン環を開環させ、その後、 BH_3 や NaBH_4 、 LiBH_4 などの金属水素錯化合物、好ましくは LiAlH_4 を用い、反応溶媒としてはＴＨＦや１，４－ジオキサンなどを用い、０℃～加熱還流下に行

うこともできる。

合成経路 6 で一般式 (1 p) で表される化合物は上記一般式 (2 6) で表される化合物を散文介することによって製造することができる (工程 W)。

5 反応は酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は 0℃～常温下に行うことができる。

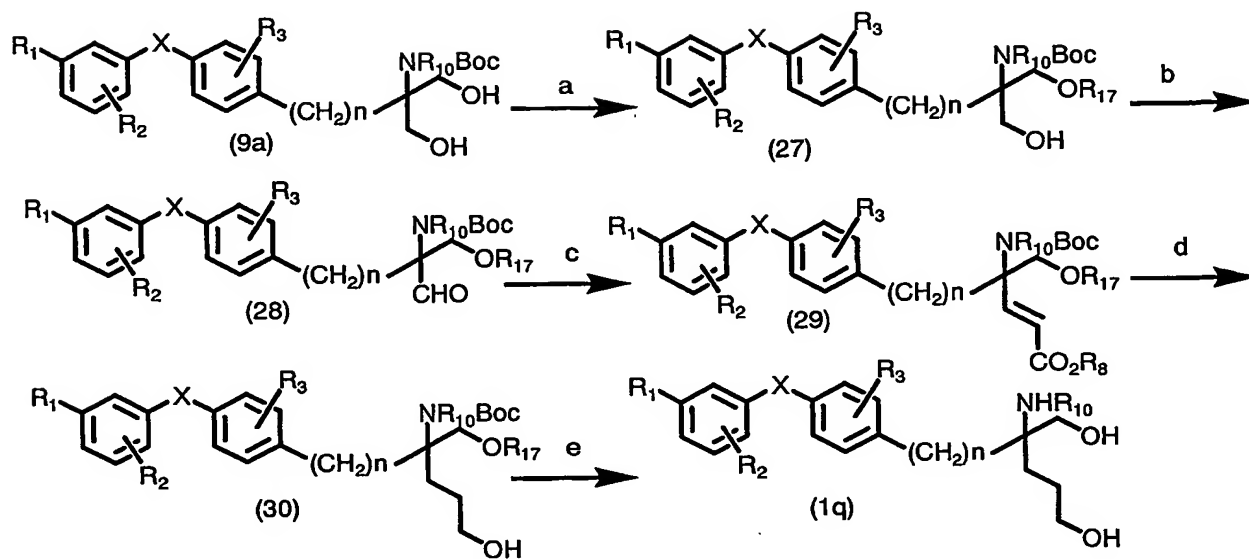
一般式 (1) で表される化合物のうち R_5 がヒドロキシプロピル基、 R_4 が水素原子、炭素数 1～4 の低級アルキル基、フェニル基、置換基を有してもよいペンジル
10 基で、 R_6 および R_7 が水素原子である化合物、すなわち一般式 (1 q)



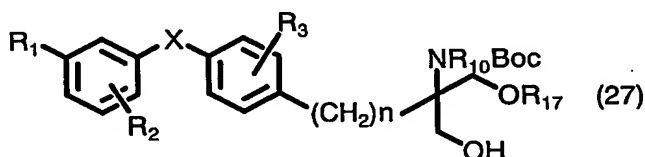
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{10} 、X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は下記合成経路によって製造することができる。

15 合成経路 7



合成経路 7 で一般式 (27)

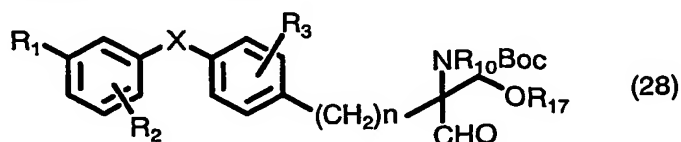


[式中、 R_{17} はメトキシメチル基、 t -ブチルジメチルシリル基、 t -ブチルジフェニルシリル基、トリイソプロピルシリル基を示し、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{10} 、 Boc 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は前述一般式 (9a) で表される化合物に、メトキシメチルクロリド、あるいは t -ブチルジメチルシリルクロリド、 t -ブチルジフェニルシリルクロリド、トリイソプロピルシリルクロリドを作用させることによって製造することができる (工程 a)。

反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下、アセトニトリル、THF、塩化メチレン、クロロホルムなどを有機溶媒として用い、 0°C ～常温下に行うことができる。

合成経路 7 で一般式 (28)

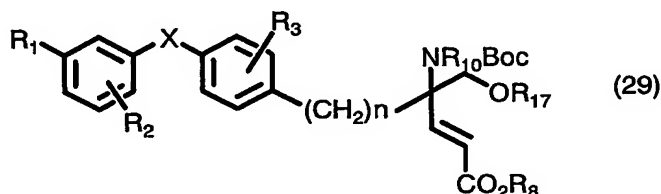


[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{10} 、 R_{17} 、Boc、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は上記一般式(27)で表される化合物を酸化することによって製造することができる(工程b)。

5 反応は、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウムなどの酸化クロム-ピリジン錯体や酸化クロム、炭酸銀、二酸化マンガンの金属酸化剤や塩化オキザリル、無水トリフルオロ酢酸、無水酢酸、DCC、三酸化硫黄-ピリジン錯体等の各種DMSO活性化剤を用いたDMSO酸化により行うことができる。

合成経路7で一般式(29)



10 [式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_8 、 R_{10} 、 R_{17} 、Boc、X及びnは前述の通り]

で表される化合物は上記一般式(28)で表される化合物と一般式(31)

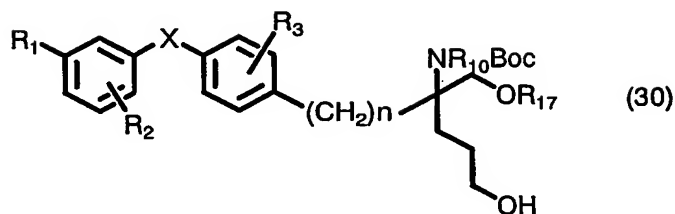


[式中、 R_8 は前述の通り]

15 で表される化合物を塩基の存在下に作用させることによって製造することができる(工程c)。

反応は一般式(31)で表される化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムブトキシド、カリウムブトキシドなどの塩基とTHF、DMSO、1,4-ジオキサンなどを有機溶媒として用い、0℃～常温下に作用させた後に一般式(29)で表される化合物を反応させることができる。

20 合成経路7で一般式(30)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{10} 、 R_{17} 、Boc、X及びnは前述の通り]

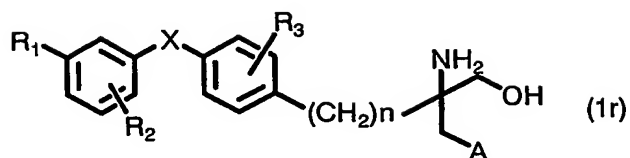
で表される化合物は上記一般式(29)で表される化合物を還元することによって製造することができる(工程d)。

- 5 反応はまず、接触還元触媒であるパラジウム炭素、白金炭素、酸化白金、ロジウム炭素、ルテニウム炭素等の存在下、エタノール、メタノール、THF、DMF、酢酸エチル等の溶媒中、常圧～加圧下の水素圧下に常温～100℃にて行い2重結合を還元後、 BH_3 や9-BBNのようなアルキルボラン誘導体、 $(iBu)_2AlH$ 、 $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$ 、 $LiAlH_4$ 等の金属水素錯化合物を用い、反応溶媒としては1,4-ジオキサンやエタノール、メタノール、好ましくはTHFを用いてエステル部分の還元を行
- 10 うことができる。

合成経路7で一般式(1q)で表される化合物は上記一般式(30)で表される化合物を酸ぶんかいすることによって製造することができる(工程e)。

- 15 反応は R_{17} がシリル保護基の場合はTHF溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリドあるいはフッ化カリウムを0℃～室温下に作用させた後、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1,4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は0℃～常温下に行うことができる。
- メトキシメチル保護基の場合、直接酸分解にふすことができる。

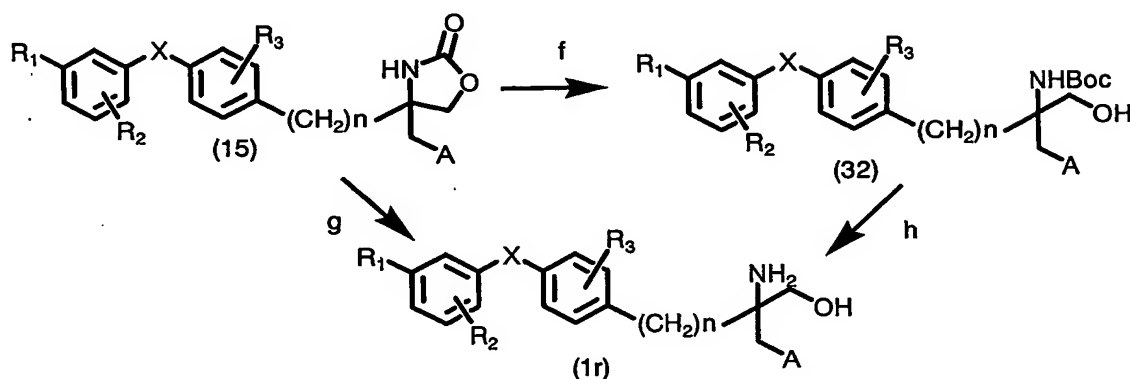
- 20 一般式(1)で表される化合物の中、 R_5 がモノハロゲンメチル基で R_4 、 R_6 、 R_7 が水素原子である化合物、すなわち一般式(1r)



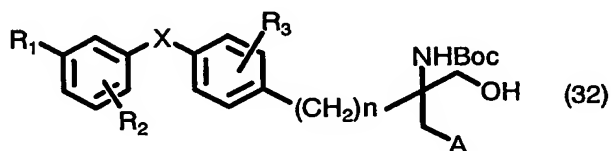
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 A 、 X 及び n は前述の通り]

で表される化合物は下記合成経路によって製造することができる。

5 合成経路 8



合成経路 8 で一般式 (32)



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 A 、 Boc 、 X 及び n は前述の通り]

- 10 で表される化合物は、前述一般式 (15) で表される化合物を Boc 化後、オキサゾリジノン環を開環させることによって製造することができる (工程 f)。

反応は THF、1, 4-ジオキサン、好ましくはアセトニトリルを反応溶媒として用い、通常の Boc 化条件にて行うことができ、好ましくはジメチルアミノピリジンの存在下、 Boc_2O を常温下～80℃にて作用させ Boc 化体を製造後、炭酸セシウムの存在下、メタノールを溶媒として、常温下にオキサゾリジノン環を開環させることができる。

合成経路 8 で一般式 (1 r) で表される化合物は上記一般式 (3 2) で表される化合物を酸分解する (工程 h) か、一般式 (1 5) で表される化合物を加水分解することによって製造することができる (工程 g)。

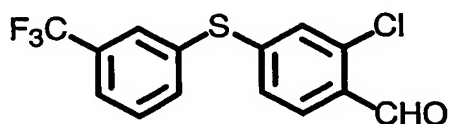
5 反応は一般式 (3 2) の場合、酢酸、塩酸、臭化水素酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの無機酸または有機酸中、あるいはメタノール、エタノール、THF、1, 4-ジオキサン、酢酸エチルなどの有機溶媒との混合溶液中に作用させ、反応温度は 0℃～常温下に行うことができる。また一般式 (1 5) の場合、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THFなどを反応溶媒として用い、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基の存在下、反応温度としては 0℃～加熱還流下にて、好適に
10 は 80℃～100℃にて行うことができる。

また、各一般式中の X が SO、SO₂である化合物は、対応する X が S である化合物を酸化することによっても製造することができる。

15 反応は 1, 4-ジオキサン、DMSO、DMF、THF、塩化メチレン、クロロホルムなどを反応溶媒として用い、酸化剤として過マンガン酸カリウムやメタクロロ過安息香酸、過酸化水素水を用い、0℃～加熱還流下にて、好適には常温にて行うことができる。

<参考例 1>

20 2-クロロ-4-[(3-トリフルオロメチル)フェニルチオ]ベンズアルデヒド



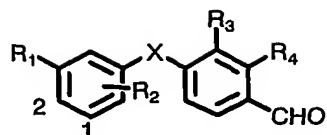
2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド (1.15g)、3-(トリフルオロメチル)チオフェノール (1.33g) の DMF (20mL) 溶液に炭酸カリウム (2.76g) を加え 120℃にて 1 時間加熱攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出し、水、

飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製した。目的物（1.96g）を淡黄色油状物として得た。

5 <参考例 2～32>

以下、種々のチオフェノール及びフェノールを用い、上記と同様な方法によって表1に示す化合物を合成した。

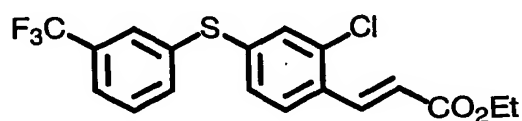
表 1



| 参考例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X | 参考例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X |
|-----|-----------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------|---|-----|-----------------------------------|-------------------------------------|----|-----------------|---|
| 2 | Cl | 1-Cl | H | Cl | O | 17 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | H | O |
| 3 | t-Bu | 1-H | H | H | O | 18 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | CF ₃ | O |
| 4 | CF ₃ | 1-H | H | H | O | 19 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | Cl | O |
| 5 | CF ₃ | 1-H | OMe | H | O | 20 | i-PrO | 1-iPr | H | Cl | O |
| 6 | CF ₃ | 1-H | H | OMe | O | 21 | PhO | 1-H | H | Cl | O |
| 7 | CF ₃ | 1-H | H | OCH ₂ Ph | O | 22 | PhCH ₂ O | 1-H | H | H | O |
| 8 | CF ₃ | 1-H | CF ₃ | H | O | 23 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Br | O |
| 9 | CF ₃ | 1-H | H | CF ₃ | O | 24 | PhCH ₂ O | 1-H | H | SMe | O |
| 10 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | H | O | 25 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Me | O |
| 11 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | O | 26 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Et | O |
| 12 | CF ₃ | 2-Cl | H | H | O | 27 | MeO | 1-CF ₃ | H | H | O |
| 13 | CF ₃ | 1-MeO | H | Cl | O | 28 | MeS | 1-H | H | H | O |
| 14 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | Cl | O | 29 | Cl | 1-Cl | H | H | S |
| 15 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | CF ₃ | O | 30 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | S |
| 16 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-CF ₃ | H | H | O | 31 | MeO | 1-H | H | Cl | S |

<参考例 32>

2'-クロロ-4'-[(3-トリフルオロメチル)フェニルチオ]ケイヒ酸エチル



5

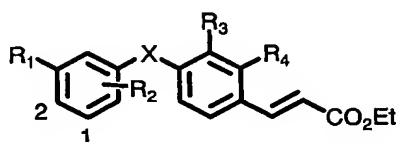
アルゴンガス気流下、0℃にてジエチルホスホノ酢酸エチル (1.35mL) のTHF (30mL) 溶液に 60%水素化ナトリウム (272mg) を加えて 30 分攪拌後、参考例 1 の化合物 (1.96g) のTHF (15mL) 溶液を滴下した。同温にて 2 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製した。目的物 (1.72g) を無色油状物として得た。

10

<参考例 33～62>

参考例 2～31 の化合物を用い上記と同様な方法によって表 2 に示す化合物を合成した。

表 2

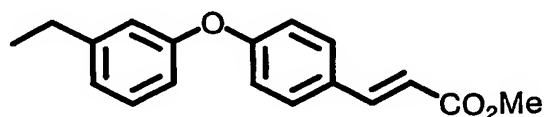


| 参考例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X | 参考例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X |
|-----|-----------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------|---|-----|-----------------------------------|-------------------------------------|----|-----------------|---|
| 33 | Cl | 1-Cl | H | Cl | O | 48 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | H | O |
| 34 | t-Bu | 1-H | H | H | O | 49 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | CF ₃ | O |
| 35 | CF ₃ | 1-H | H | H | O | 50 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | Cl | O |
| 36 | CF ₃ | 1-H | OMe | H | O | 51 | i-PrO | 1-iPr | H | Cl | O |
| 37 | CF ₃ | 1-H | H | OMe | O | 52 | PhO | 1-H | H | Cl | O |
| 38 | CF ₃ | 1-H | H | OCH ₂ Ph | O | 53 | PhCH ₂ O | 1-H | H | H | O |
| 39 | CF ₃ | 1-H | CF ₃ | H | O | 54 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Br | O |
| 40 | CF ₃ | 1-H | H | CF ₃ | O | 55 | PhCH ₂ O | 1-H | H | SMe | O |
| 41 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | H | O | 56 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Me | O |
| 42 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | O | 57 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Et | O |
| 43 | CF ₃ | 2-Cl | H | H | O | 58 | MeO | 1-CF ₃ | H | H | O |
| 44 | CF ₃ | 1-MeO | H | Cl | O | 59 | MeS | 1-H | H | H | O |
| 45 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | Cl | O | 60 | Cl | 1-Cl | H | H | S |
| 46 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | CF ₃ | O | 61 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | S |
| 47 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-CF ₃ | H | H | O | 62 | MeO | 1-H | H | Cl | S |

5

<参考例 63>

4' - (3 - エチルフェノキシ) ケイヒ酸メチル

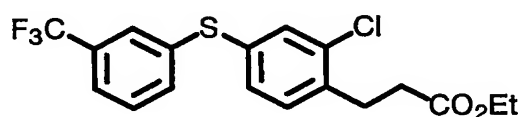


10 3 - エチルフェノール (1.13g)、4' - フルオロケイヒ酸メチル (834mg) の DMF (50mL) 溶液に炭酸カリウム (1.92g) を加え 140℃ にて 8 時間加熱攪拌した。反応液を水にあげ酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナ

トリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝30：1）にて精製した。目的物（540mg）を黄色油状物として得た。

5 <参考例 64>

2'-クロロ-4'-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)ジヒドロケイヒ酸エチル

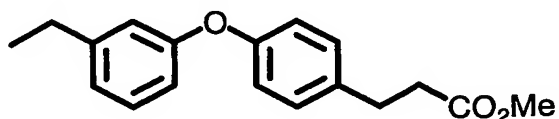


参考例 32 の化合物（1.72g）をエタノール（70mL）に溶解し 0℃にて攪拌下、塩化ビスマス（703mg）を加えた。水素化ホウ素ナトリウム（673mg）を少量ずつ加えた後、同温にて 1 時間、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に氷水を加え析出する不溶の無機残渣をセライト濾去し、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物（1.50g）を無色油状物として得た（方法 A）。

15

<参考例 65>

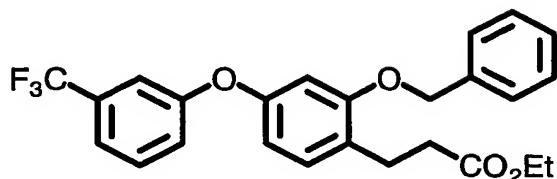
4'-(3-エチルフェノキシ)ジヒドロケイヒ酸メチル



参考例 63 の化合物（540mg）をエタノール（20mL）に溶解し、10%-Pd/C（80.0mg）を加え水素気流下、室温にて 3 時間攪拌した。触媒を濾去後、減圧濃縮し目的物を無色油状物として得た（方法 B）。

<参考例 66>

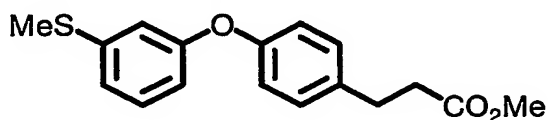
2'-ベンジルオキシ-4'-[(3-トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロ
ロケイヒ酸エチル



参考例 38 の化合物 (2.29g) を酢酸エチル (30mL) に溶解し、5%-Pd/C-エチ
レンジアミン錯体 (230mg) を加え水素気流下、室温にて 3.5 時間攪拌した。触媒を
濾去後、溶媒を減圧留去し、目的物 (2.30g) を淡黄色油状物として得た (方法 C)。

<参考例 67>

4'-[(3-メチルチオ)フェノキシ]ジヒドロケイヒ酸メチル



10

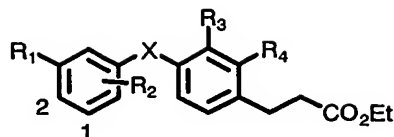
アルゴンガス気流下、参考例 59 の化合物 (4.07g) をメタノール (50mL) に溶解
し 10℃にて攪拌下に、マグネシウム (1.00g) を加えた。同温にて 3 時間攪拌後、
希塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナ
トリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物 (3.70g) を無色油状物として得
た (方法 D)。

15

<参考例 68~95>

参考例 33~37、39~58、60~62 の化合物を用い、上記と同様な方法によって表 3
に示す化合物を合成した。

表3

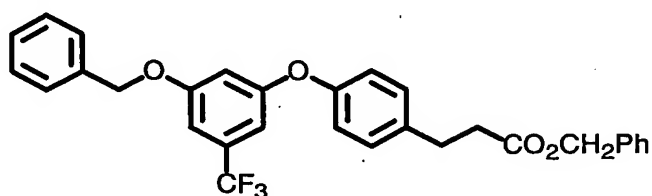


| 参考例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X | 方法 | 参考例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X | 方法 |
|-----|-----------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|---|----|-----|-----------------------------------|-------------------------------------|----|-----------------|---|----|
| 68 | Cl | 1-Cl | H | Cl | O | A | 82 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | H | O | B |
| 69 | t-Bu | 1-H | H | H | O | B | 83 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | CF ₃ | O | B |
| 70 | CF ₃ | 1-H | H | H | O | B | 84 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | Cl | O | A |
| 71 | CF ₃ | 1-H | OMe | H | O | B | 85 | i-PrO | 1-iPr | H | Cl | O | C |
| 72 | CF ₃ | 1-H | H | OMe | O | B | 86 | PhO | 1-H | H | Cl | O | A |
| 73 | CF ₃ | 1-H | CF ₃ | H | O | B | 87 | PhCH ₂ O | 1-H | H | H | O | A |
| 74 | CF ₃ | 1-H | H | CF ₃ | O | B | 88 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Br | O | A |
| 75 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | H | O | B | 89 | PhCH ₂ O | 1-H | H | SMe | O | A |
| 76 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | O | B | 90 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Me | O | A |
| 77 | CF ₃ | 2-Cl | H | H | O | A | 91 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Et | O | A |
| 78 | CF ₃ | 1-MeO | H | Cl | O | B | 92 | MeO | 1-CF ₃ | H | H | O | A |
| 79 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | Cl | O | A | 93 | Cl | 1-H | H | H | S | D |
| 80 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | CF ₃ | O | B | 94 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | S | A |
| 81 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-CF ₃ | H | H | O | B | 95 | MeO | 1-H | H | Cl | S | A |

<参考例 96>

4'-[3-ベンジルオキシ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ジヒドロケ

5 イヒ酸ベンジル

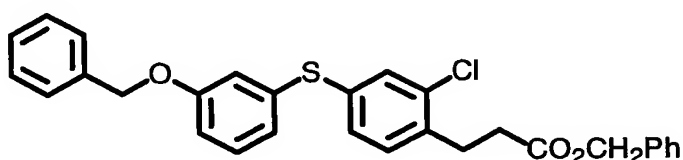


参考例 92 の化合物 (840mg) を塩化メチレン (20mL) に溶解し 0℃にて攪拌下に、
 1 mol/L-三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 (3.42mL) を滴下し、その後室温で一晩
 攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗
 10 浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、4'- (3-トリフル
 オロメチルー 5-ヒドロキシフェノキシ) ジヒドロケイヒ酸 (750mg) を淡褐色粉末
 として得た。得られた粉末を DMF (50mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.04g)、ベ

ンジルプロミド (0.602mL) を加え室温にて 8 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルにて抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物を褐色油状物として得た。

5 <参考例 97>

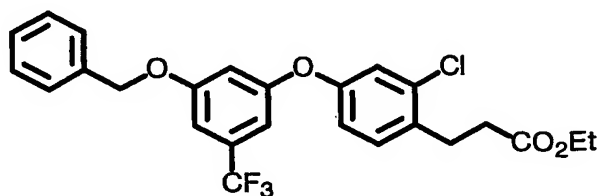
4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロジヒドロケイヒ酸ベンジル



参考例 95 の化合物を用い上記参考例 96 と同様に行い、目的物を黄色油状物として得た。

<参考例 98>

4' - [3 - ベンジルオキシ - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] - 2' - クロロジヒドロケイヒ酸エチル



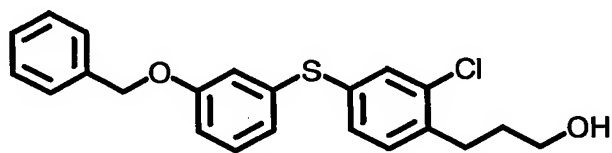
参考例 78 の化合物を上記参考例 96 の場合と同様な操作で 2' - クロロ - 4' - (3 - トリフルオロメチル - 5 - ヒドロキシフェノキシ) ジヒドロケイヒ酸を得た後、このケイヒ酸 (1.47g) をエタノール (10mL) に溶解し、0℃にて攪拌下に塩化チオニル (3 mL) を滴下した。同温にて 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1 後 6：1)

にて精製後、2'-クロロ-4'-（3-トリフルオロメチル-5-ヒドロキシフェノキシ）ジヒドロキシヒ酸エチル（1.38g）を無色油状物として得た。得られたエステルを炭酸カリウム、ベンジルブロミドを用い上記参考例 96 の場合と同様にしてベンジルエーテル化し、目的物を無色油状物として得た。

5

<参考例 99>

4'-[（3-ベンジルオキシ）フェニルチオ]-2'-クロロジヒドロシンナミルアルコール



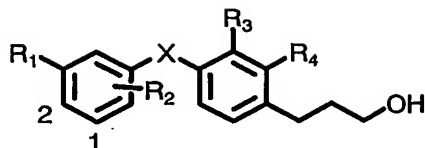
- 10 参考例 97 の化合物（7.40g）を THF（100mL）に溶解し、0℃にて攪拌下、水素化アルミニウムリチウム（500mg）を加えた。10 分後、20%NaOH 水溶液を加え、析出する不溶の無機残渣をセライト濾去し、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物（6.37g）を無色油状物として得た。

15

<参考例 100~130>

参考例 68~77、79~91、93~94、96、98 の化合物を用い、上記参考例 99 と同様な方法によって表 4 に示す化合物を合成した。

表4

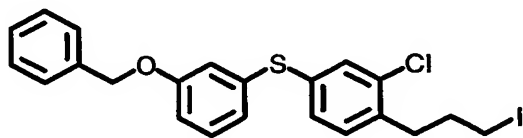


| 参考例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X | 参考例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X |
|-----|-----------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|---|-----|-----------------------------------|-------------------------------------|----|-----------------|---|
| 100 | Cl | 1-Cl | H | Cl | O | 116 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | H | O |
| 101 | t-Bu | 1-H | H | H | O | 117 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | CF ₃ | O |
| 102 | CF ₃ | 1-H | H | H | O | 118 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | Cl | O |
| 103 | CF ₃ | 1-H | OMe | H | O | 119 | i-PrO | 1-iPr | H | Cl | O |
| 104 | CF ₃ | 1-H | H | OMe | O | 120 | PhO | 1-H | H | Cl | O |
| 105 | CF ₃ | 1-H | CF ₃ | H | O | 121 | PhCH ₂ O | 1-H | H | H | O |
| 106 | CF ₃ | 1-H | H | CF ₃ | O | 122 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Br | O |
| 107 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | H | O | 123 | PhCH ₂ O | 1-H | H | SMe | O |
| 108 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | O | 124 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Me | O |
| 109 | CF ₃ | 2-Cl | H | H | O | 125 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Et | O |
| 110 | CF ₃ | PhCH ₂ O | H | Cl | O | 126 | PhCH ₂ O | 1-CF ₃ | H | H | O |
| 111 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | Cl | O | 127 | Cl | 1-H | H | H | S |
| 112 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | CF ₃ | O | 128 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | S |
| 113 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-CF ₃ | H | H | O | 129 | Et | 1-H | H | H | O |
| 114 | CF ₃ | 1-H | H | PhCH ₂ O | O | 130 | MeS | 1-H | H | H | O |
| 115 | CF ₃ | 1-H | H | Cl | S | | | | | | |

<参考例 131>

4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロージヒドロシンナミル

5 ヨージド



参考例 99 の化合物 (1.38g) を THF (20mL) に溶解し、0℃にて攪拌下イミダゾール (545mg)、トリフェニルホスフィン (2.10g)、ヨウ素 (2.00g) を加えた。同温にて2時間、室温にて1.5時間攪拌後、イミダゾール (160mg)、トリフェニルホスフィン (600mg)、ヨウ素 (500mg) を追加した。そのまま一晩攪拌した後、反応液

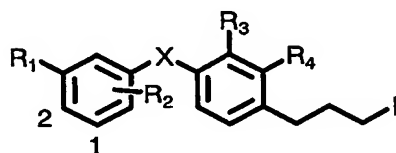
に水を加えた後、チオ硫酸ナトリウムを加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：1）にて精製した。目的物（1.55g）を無色油状物として得た。

5

<参考例 132～162>

参考例 100～130 の化合物を用い、上記参考例 131 と同様な方法によって表 5 に示す化合物を合成した。

表5

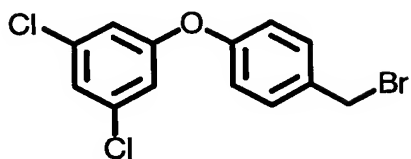


| 参考例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X | 参考例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X |
|-----|-----------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|---|-----|-----------------------------------|-------------------------------------|----|-----------------|---|
| 132 | Cl | 1-Cl | H | Cl | O | 148 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | H | O |
| 133 | t-Bu | 1-H | H | H | O | 149 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | CF ₃ | O |
| 134 | CF ₃ | 1-H | H | H | O | 150 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | Cl | O |
| 135 | CF ₃ | 1-H | OMe | H | O | 151 | i-PrO | 1-iPr | H | Cl | O |
| 136 | CF ₃ | 1-H | H | OMe | O | 152 | PhO | 1-H | H | Cl | O |
| 137 | CF ₃ | 1-H | CF ₃ | H | O | 153 | PhCH ₂ O | 1-H | H | H | O |
| 138 | CF ₃ | 1-H | H | CF ₃ | O | 154 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Br | O |
| 139 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | H | O | 155 | PhCH ₂ O | 1-H | H | SMe | O |
| 140 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | O | 156 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Me | O |
| 141 | CF ₃ | 2-Cl | H | H | O | 157 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Et | O |
| 142 | CF ₃ | PhCH ₂ O | H | Cl | O | 158 | PhCH ₂ O | 1-CF ₃ | H | H | O |
| 143 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | Cl | O | 159 | Cl | 1-H | H | H | S |
| 144 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | CF ₃ | O | 160 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | S |
| 145 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-CF ₃ | H | H | O | 161 | Et | 1-H | H | H | O |
| 146 | CF ₃ | 1-H | H | PhCH ₂ O | O | 162 | MeS | 1-H | H | H | O |
| 147 | CF ₃ | 1-H | H | Cl | S | | | | | | |

10

<参考例 163>

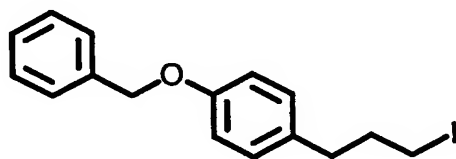
4 - (3, 5 - ジクロロフェノキシ) ベンジルプロミド



- 3, 5-ジクロロフェノールと4-フルオロベンズアルデヒドを用い、参考例 1
と同様に反応させ4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)ベンズアルデヒドを得た後、
水素化アルミニウムリチウムのかわりに水素化ホウ素ナトリウムを用い、参考例 99
5 と同様に反応させ4-(3, 5-ジクロロフェノキシ)ベンジルアルコールを得た。
得られたアルコール (2.03g)、四臭化炭素 (2.75g) の塩化メチレン (30mL) 溶液を
0℃にて攪拌下、トリフェニルホスフィン (2.17g) を加えた。0℃にて1時間、室
温にて30分攪拌後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン：酢酸エチル=20：1) にて精製した。目的物 (3.12g) を無色油状物
10 として得た。

<参考例 164>

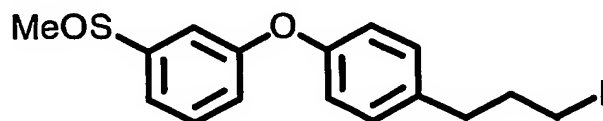
4'-ベンジルオキシジヒドロシンナミルヨージド



- 15 4'-ベンジルオキシジヒドロシンナミルアルコールを用い参考例 131 と同様に
反応させ、目的物を黄色粉末として得た。

<参考例 165>

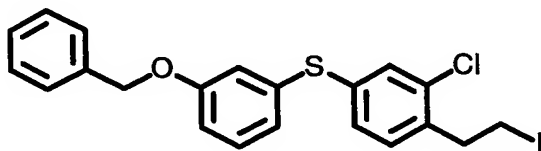
1-ヨードプロピル-4-[(3-メタンсульフィニル)フェノキシ]ベンゼン



参考例 162 の化合物 (1.80g) を塩化メチレン (30mL) に溶解し、0℃攪拌下、m
ークロロ過安息香酸 (770mg) を少量ずつ加えた。同温にて 1 時間、室温にて 24 時
間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽
和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残
5 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1 後 1：
2) にて精製した。目的物 (1.29g) を黄色油状物として得た。

<参考例 166>

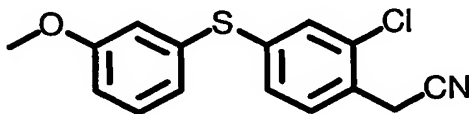
4' - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2' - クロロフェネチルヨージド



10

<参考例 166-1>

2' - クロロ - 4' - (3 - メトキシフェニルチオ) ベンジルシアニド



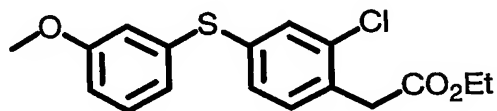
15

参考例 31 の化合物を参考例 99 と同様に処理しアルコール体を得た後、アルコー
ル (5.64g) を塩化メチレン (100mL) に溶解し三臭化リン (2.25mL) を滴下した。
室温にて 1 時間攪拌後氷水を加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗
浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し淡黄色油状物を得た。得ら
れた油状物、シアン化カリウム (1.56g) の DMSO (25mL)、水 (10mL) 溶液を 90℃
20 にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順
に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製した。目的と

するシアノ体 (3.81g) を淡黄色油状物として得た。

<参考例 166-2>

2'-クロロ-4'-(3-メトキシフェニルチオ)フェニル酢酸エチル



5

上記シアノ体 (3.81g)、水酸化カリウム (3.68g) のエタノール (80mL)、水 (10mL) 溶液を 6 時間加熱還流した。冷後不溶物を濾去し、濾液を希塩酸で中和した。酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣にエタノール (50mL)、塩化チオニル (2mL) を加え室温にて 1 時間攪拌後、溶媒を留去した。残渣をシルカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=10：1) にて精製した。エチルエステル体 (3.89g) を無色油状物として得た。

10

<参考例 166-3>

4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロフェネチルヨード

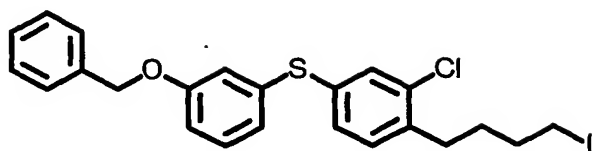
15

上記エチルエステルを参考例 98 と同様に反応させ 4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロフェニル酢酸エチルを得た後、参考例 99 と同様に還元しアルコール体を得た。ついで、参考例 131 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

20

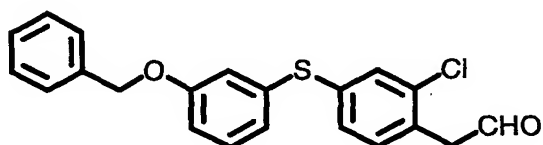
<参考例 167>

1-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-3-クロロ-4-ヨードブチルベンゼン



<参考例 167-1>

4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェネチルアルデヒド



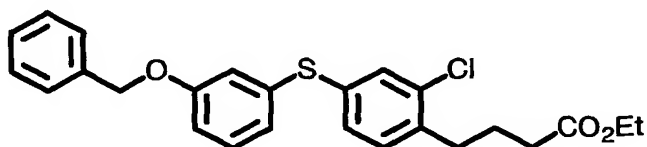
5

参考例 166-3 で得られる 4'-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2'-クロロフェニル酢酸エチルをアルカリ加水分解後、N、O-ジメチルヒドロキシアミンと縮合させアミド体を得た後、参考例 99 と同様に還元し目的とするアルデヒド体を黄色油状物として得た。

10

<参考例 167-2>

4-[(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]酪酸エチル



15 上記 167-1 の化合物を参考例 32 と同様に反応させた後、参考例 64 と同様に不飽和結合を還元し目的とする酪酸エチル誘導体を得た。

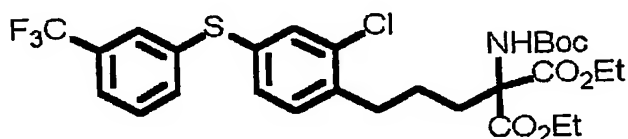
<参考例 167-3>

1-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-3-クロロ-4-ヨードブチルベンゼン

上記参考例 167-2 の化合物を参考例 99 と同様に反応させアルコール体を得た後、参考例 131 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

<実施例 1>

- 5 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)]フェニル-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル

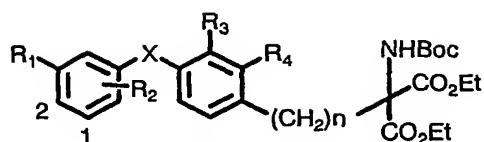


- アルゴン気流下、2-tert-ブトキシカルボニルアミノマロン酸ジエチル (1.3mL) の THF (35mL)、DMF (4mL) 溶液に、常温にてナトリウム-tert-ブトキシド (490mg) を加えた。80℃にて 20 分攪拌した後常温にもどし、参考例 147 (1.55g) の化合物の THF (5mL) 溶液を滴下した。その後、5 時間加熱還流し、氷水に反応液をあけ酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) にて精製した。目的物 (1.87g) を無色油状物として得た。
- 15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.36 (6H, m), 1.42 (9H, s), 1.45-1.53 (2H, m), 2.37 (2H, br), 2.74 (2H, t, J=7.8Hz), 4.23 (4H, m), 5.94 (1H, s), 7.16-7.21 (2H, m), 7.36-7.56 (5H, m)。

<実施例 2～36>

- 20 参考例 131～146、148～161、163、165、166～167 の化合物を用い、上記実施例 1 と同様な方法によって表 6 に示す化合物を合成した。

表6

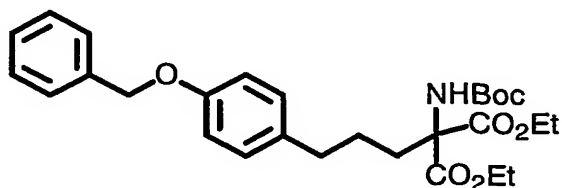


| 実施例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X | n | 性状 | 収率 (%) |
|-----|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------|---|---|--------|--------|
| 2 | Cl | 1-Cl | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 74 |
| 3 | t-Bu | 1-H | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 64 |
| 4 | CF ₃ | 1-H | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 5 | CF ₃ | 1-H | OMe | H | O | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 6 | CF ₃ | 1-H | H | OMe | O | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 7 | CF ₃ | 1-H | CF ₃ | H | O | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 8 | CF ₃ | 1-H | H | CF ₃ | O | 3 | 無色油状物 | 92 |
| 9 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | H | O | 3 | 黄色油状物 | 47 |
| 10 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 89 |
| 11 | CF ₃ | 2-Cl | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 94 |
| 12 | CF ₃ | PhCH ₂ O | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 91 |
| 13 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 83 |
| 14 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | CF ₃ | O | 3 | 無色油状物 | 90 |
| 15 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-CF ₃ | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 97 |
| 16 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 95 |
| 17 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | CF ₃ | O | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 18 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 98 |
| 19 | i-PrO | 1-iPr | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 20 | PhO | 1-H | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 92 |
| 21 | PhCH ₂ O | 1-H | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 95 |
| 22 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Br | O | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 23 | PhCH ₂ O | 1-H | H | SMe | O | 3 | 無色油状物 | - |
| 24 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Me | O | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 25 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Et | O | 3 | 無色油状物 | 72 |
| 26 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Cl | S | 2 | 淡黄色油状物 | 100 |
| 27 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Cl | S | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 28 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Cl | S | 4 | 無色油状物 | 100 |
| 29 | PhCH ₂ O | 1-CF ₃ | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 99 |
| 30 | Cl | 1-H | H | H | S | 3 | 無色油状物 | 82 |
| 31 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | S | 3 | 無色油状物 | 66 |
| 32 | Et | 1-H | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 33 | SOMe | 1-H | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 34 | Cl | 1-Cl | H | H | O | 1 | 無色油状物 | 56 |
| 35 | CF ₃ | 1-H | H | PhCH ₂ O | O | 3 | 無色油状物 | 100 |
| 36 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 100 |

—は次工程とあわせて表7に示す

<実施例 37>

5-[(4-ベンジルオキシ)フェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル



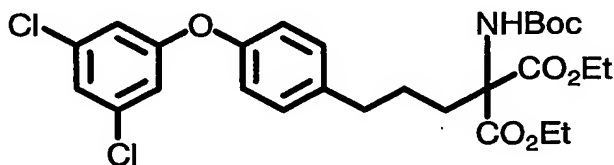
5 参考例 164 の化合物を用い実施例 1 と同様に反応させ、目的物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.22 (6H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.44-1.47 (2H, m), 2.31 (2H, br s), 2.57 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 4.11-4.27 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.92 (1H, br s), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.06 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.29-7.43 (5H, m)。

10

<実施例 38>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(3,5-ジクロロフェノキシ)フェニル]-2-エトキシカルボニルペンタン酸エチル



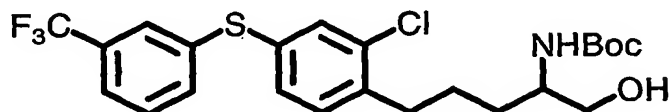
15 上記実施例 37 の化合物を参考例 65 と同様に接触還元し、得られたフェノール体 (1.27g) と 3,5-ジクロロフェニルホウ酸 (1.18g) を塩化メチレン (30mL) に溶解し攪拌下、酢酸銅 (676mg)、トリエチルアミン (0.86mL) を加えた。16 時間後、さらに 8 時間後酢酸銅を同量追加し、40 時間攪拌後不溶物を濾去し濾液を水にあげ酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：1) にて精製し目的物 (333mg) を淡青色油状物として得

20

た。

<実施例 39>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロ
5 メチルフェニルチオ)フェニル]ペンタン-1-オール



実施例 1 の化合物 (1.87g) を THF (30mL) に溶解し、0℃にて攪拌下水素化ホ
ウ素リチウム (675mg) を加えた。引き続きエタノール (5mL) を加え、常温まで徐々
に昇温しながら一晩攪拌した後、反応液に氷水を加え有機溶媒を減圧留去した。残
10 渣に 10%クエン酸水を加え pH 3 とした後、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩
水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:1) にて精製し、
目的物 (0.27g) を無色油状物として得た。

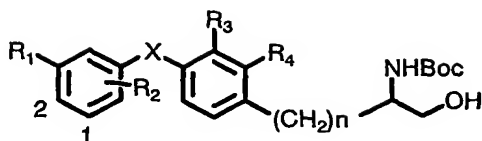
FABMS : 490 ([M+H]⁺)

15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.44 (9H, s), 1.63-1.73 (4H, m), 2.72-2.78 (2H, m),
3.57 (1H, br), 3.68-3.70 (2H, m), 4.61 (1H, br s), 7.20-7.22 (2H, m), 7.39-7.55 (5H,
m)。

<実施例 40~74>

20 実施例 2~36、38 の化合物を用い。上記実施例 39 と同様な方法によって表 7 に
示す化合物を合成した。

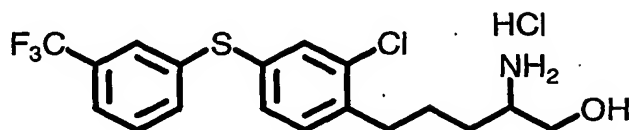
表7



| 実施例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X | n | 性状 | 収率 (%) |
|-----|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------|---|---|--------|--------|
| 40 | Cl | 1-Cl | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 12 |
| 41 | t-Bu | 1-H | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 15 |
| 42 | CF ₃ | 1-H | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 17 |
| 43 | CF ₃ | 1-H | OMe | H | O | 3 | 無色油状物 | 5 |
| 44 | CF ₃ | 1-H | H | OMe | O | 3 | 無色油状物 | 17 |
| 45 | CF ₃ | 1-H | CF ₃ | H | O | 3 | 無色油状物 | 16 |
| 46 | CF ₃ | 1-H | H | CF ₃ | O | 3 | 無色油状物 | 22 |
| 47 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | H | O | 3 | 黄色油状物 | 14 |
| 48 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 19 |
| 49 | CF ₃ | 2-Cl | H | H | O | 3 | 無色粉末 | 29 |
| 50 | CF ₃ | PhCH ₂ O | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 12 |
| 51 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 15 |
| 52 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | CF ₃ | O | 3 | 無色油状物 | 18 |
| 53 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-CF ₃ | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 16 |
| 54 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 11 |
| 55 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | CF ₃ | O | 3 | 無色油状物 | 13 |
| 56 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 10 |
| 57 | i-PrO | 1-iPr | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 7 |
| 58 | PhO | 1-H | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 17 |
| 59 | PhCH ₂ O | 1-H | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 11 |
| 60 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Br | O | 3 | 無色油状物 | 11 |
| 61 | PhCH ₂ O | 1-H | H | SMe | O | 3 | 無色油状物 | 10 |
| 62 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Me | O | 3 | 無色油状物 | 11 |
| 63 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Et | O | 3 | 無色油状物 | 8 |
| 64 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Cl | S | 2 | 淡黄色油状物 | 11 |
| 65 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Cl | S | 3 | 無色油状物 | 26 |
| 66 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Cl | S | 4 | 無色油状物 | 15 |
| 67 | PhCH ₂ O | 1-CF ₃ | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 10 |
| 68 | Cl | 1-H | H | H | S | 3 | 無色油状物 | 31 |
| 69 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | S | 3 | 無色油状物 | 13 |
| 70 | Et | 1-H | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 13 |
| 71 | SOMe | 1-H | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 27 |
| 72 | Cl | 1-Cl | H | H | O | 1 | 無色粉末 | 24 |
| 73 | CF ₃ | 1-H | H | PhCH ₂ O | O | 3 | 無色油状物 | 5 |
| 74 | Cl | 1-Cl | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 13 |
| 75 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Cl | O | 3 | 無色油状物 | 19 |

<実施例 76>

2-アミノ-5-[2-クロロ-4-(3-トリフルオロメチルフェニルチオ)フェニル]ペンタン-1-オール、塩酸塩



- 5 実施例 39 の化合物 (0.27g) のメタノール (5mL) 溶液に、3 mol/L-塩酸含有酢酸エチル (5mL) を加え氷冷下撹拌した。そのまま常温まで昇温させ 1 晩放置後、溶媒を減圧留去し、目的物 (0.22g) を無色粉末として得た。

FABMS : 390 ($[M+H]^+$)

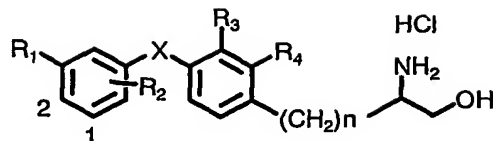
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.52-1.61 (4H, br s), 2.70 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.09 (1H, br), 3.38-3.43 (1H, m), 3.55-3.58 (1H, m), 5.28 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.41 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.56-7.63 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.80 (3H, br)。

融点 166-168°C

15 <実施例 77~111>

表 7 の化合物を用い、上記実施例 36 と同様な方法によって、表 8 に示す化合物を合成した。

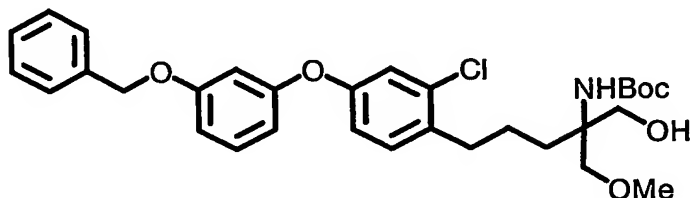
表8



| 実施例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X | n | 性状 | 収率 (%) | FABMS [M+H] ⁺ | 融点 (°C) |
|-----|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------|---|---|-----------|--------|--------------------------|---------|
| 77 | Cl | 1-Cl | H | Cl | O | 3 | 無色粉末 | 87 | 374 | 154-156 |
| 78 | t-Bu | 1-H | H | H | O | 3 | 無色粉末 | 98 | 328 | 133-137 |
| 79 | CF ₃ | 1-H | H | H | O | 3 | 無色粉末 | 100 | 340 | 143-145 |
| 80 | CF ₃ | 1-H | OMe | H | O | 3 | 無色アモルファス | 100 | 370 | |
| 81 | CF ₃ | 1-H | H | OMe | O | 3 | 無色油状物 | 88 | 370 | |
| 82 | CF ₃ | 1-H | CF ₃ | H | O | 3 | 無色粉末 | 91 | 408 | 128-130 |
| 83 | CF ₃ | 1-H | H | CF ₃ | O | 3 | 無色アモルファス | 95 | 408 | |
| 84 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | H | O | 3 | 無色粉末 | 88 | 408 | 122-125 |
| 85 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | O | 3 | 無色粉末 | 68 | 442 | 126-128 |
| 86 | CF ₃ | 2-Cl | H | H | O | 3 | 淡黄色アモルファス | 87 | 374 | |
| 87 | CF ₃ | PhCH ₂ O | H | Cl | O | 3 | 無色アモルファス | 92 | 480 | |
| 88 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | Cl | O | 3 | 淡黄色アモルファス | 87 | 410 | |
| 89 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-H | H | CF ₃ | O | 3 | 無色アモルファス | 91 | 444 | |
| 90 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-CF ₃ | H | H | O | 3 | 無色アモルファス | 94 | 444 | |
| 91 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | H | O | 3 | 無色油状物 | 98 | 480 | |
| 92 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | CF ₃ | O | 3 | 無色油状物 | 100 | 548 | |
| 93 | Ph(CH ₂) ₂ | 1-Ph(CH ₂) ₂ | H | Cl | O | 3 | 黄色油状物 | 95 | 514 | |
| 94 | i-PrO | 1-iPr | H | Cl | O | 3 | 無色アモルファス | 82 | 406 | |
| 95 | PhO | 1-H | H | Cl | O | 3 | 褐色アモルファス | 89 | 398 | |
| 96 | PhCH ₂ O | 1-H | H | H | O | 3 | 無色アモルファス | 100 | 378 | |
| 97 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Br | O | 3 | 無色アモルファス | 92 | 458 | |
| 98 | PhCH ₂ O | 1-H | H | SMe | O | 3 | 黄色油状物 | 96 | 424 | |
| 99 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Me | O | 3 | 黄色アモルファス | 89 | 392 | |
| 100 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Et | O | 3 | 黄色アモルファス | 64 | 406 | |
| 101 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Cl | S | 2 | 無色アモルファス | 93 | 414 | |
| 102 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Cl | S | 3 | 無色粉末 | 100 | 428 | 145-147 |
| 103 | PhCH ₂ O | 1-H | H | Cl | S | 4 | 無色アモルファス | 93 | 442 | |
| 104 | PhCH ₂ O | 1-CF ₃ | H | H | O | 3 | 無色アモルファス | 93 | 446 | |
| 105 | Cl | 1-H | H | H | S | 3 | 無色粉末 | 71 | 322 | 122-124 |
| 106 | CF ₃ | 1-CF ₃ | H | Cl | S | 3 | 無色粉末 | 92 | 458 | 134-137 |
| 107 | Et | 1-H | H | H | O | 3 | 無色粉末 | 91 | 300 | 117-118 |
| 108 | SOMe | 1-H | H | H | O | 3 | 無色粉末 | 100 | 334 | 110-112 |
| 109 | Cl | 1-Cl | H | H | O | 1 | 無色粉末 | 96 | 312 | 157-160 |
| 110 | CF ₃ | 1-H | H | PhCH ₂ O | O | 3 | 無色油状物 | 100 | 446 | |
| 111 | Cl | 1-Cl | H | H | O | 3 | 無色粉末 | 92 | 340 | 138-140 |

<実施例 112>

5- [4- (3-ベンジルオキシフェノキシ) -2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルペンタン-1-オール



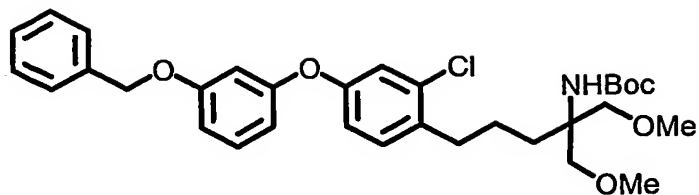
5 2- [4- (3-ベンジルオキシフェノキシ) -2-クロロフェニル]プロピル-
2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3-プロパンジオール (720mg) をアセ
トニトリル (20mL) に溶解し Ag_2O (1.85g)、MeI (3mL) を加え常温にて7日間攪拌
した。セライト濾過後、濾液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ
サン：酢酸エチル=3:1) にて精製した。前溶出フラクションよりジメチルエー
10 テル体 (実施例 112、360mg) を後溶出フラクションよりモノメチルエーテル体 (実
施例 113、310mg) を各々無色油状物として得た。

FABMS: 556 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.48-1.81 (4H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$),
3.33 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.36 (3H, s), 3.57 (1H, d, 8.8Hz), 3.65 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$),
15 5.03 (2H, s), 5.10 (1H, br s), 6.59-6.62 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz),
6.84 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.00 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$),
7.23 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33-7.42 (5H, m)。

<実施例 113>

20 2- [4- (3-ベンジルオキシフェノキシ) -2-クロロフェニル]プロピル-
2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 3-プロパンジオールジメチルエーテル



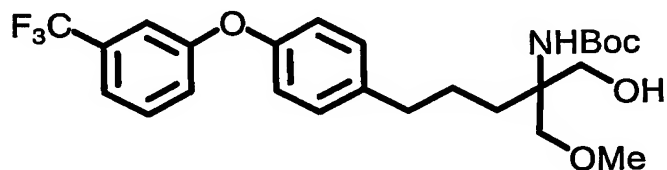
実施例 112 を参照。無色油状物。

FABMS : 570 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 1.48-1.61 (3H, m), 1.84 (1H, br), 2.67 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.34 (6H, s), 3.46 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.50 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.82 (1H, br s), 5.03 (2H, s), 6.59-6.63 (2H, m), 6.73 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.83 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.99 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32-7.42 (5H, m)。

10 <実施例 114>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルー5-[4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]ペンタン-1-オール



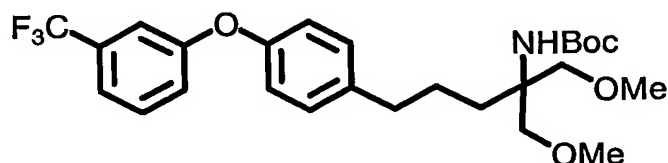
2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピルー1,3-プロパンジオールを用い実施例 112 と同様に反応させ目的物 (実施例 114 および実施例 115) を各々無色油状物として得た。

FABMS : 484 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 1.48-1.83 (4H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 3.33 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.37 (3H, s), 3.58 (1H, d, 8.8Hz), 3.62 (2H, br s), 5.07 (1H, br s), 6.94 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 7.10-7.21 (4H, m), 7.30 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$)。

<実施例 115>

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]プロピル-1, 3-プロパンジオールジメチルエーテル



5

実施例 114 を参照。無色油状物。

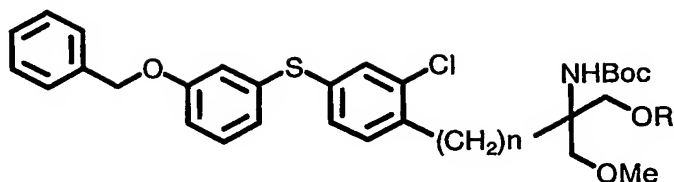
FABMS: 498 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.42 (9H, s), 1.48-1.66 (3H, m), 1.81-1.85 (1H, m),
2.60 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.34 (6H, s), 3.46 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.49 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
10 4.83 (1H, br s), 6.93 (2H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.12-7.22 (4H, m), 7.31 (1H, d,
 $J=7.8\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)。

<実施例 116~119>

2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]プロピル,
15 -2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1,3-プロパンジオール及び2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]エチル-2-tert-ブ
トキシカルボニルアミノ-1,3-プロパンジオールを用い実施例 112 と同様な方
法によって表 9 に示す化合物を合成した。

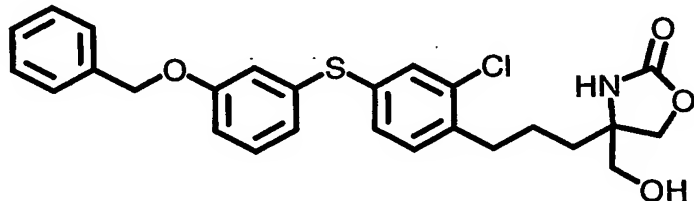
表9



| 実施例 | R | n | 性状 | FABMS [M+H] ⁺ |
|-----|----|---|-------|-----------------------------|
| 116 | H | 2 | 無色油状物 | 558 |
| 117 | Me | 2 | 無色油状物 | 572 |
| 118 | H | 3 | 無色油状物 | 572 |
| 119 | Me | 3 | 無色油状物 | 586 |

<実施例 120>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] プロピル
5 - 4 - ヒドロキシメチル - 2 - オキサゾリジノン



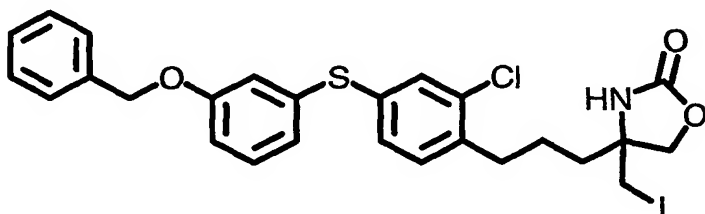
2 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] プロピル
- 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1, 3 - プロパンジオール (3.30g) を TH
F (80mL) に溶解し、0℃にて 60%水素化ナトリウム (600mg) を加え、その後常
10 温にて 24 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し水、飽和食塩
水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去しシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 後に酢酸エチルのみ) にて
精製し、目的物 (2.37g) を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.63-1.72 (4H, m), 2.74 (2H, t, J=6.8Hz), 3.51 (1H, d,
15 J=11.2Hz), 3.58 (1H, d, J=11.2Hz), 4.09 (1H, d, J=8.8Hz), 4.24 (1H, d, J=8.8Hz),

5.02 (2H, s), 5.28 (1H, br s), 6.87-6.90 (1H, m), 6.94-7.00 (2H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.22-7.52 (7H, m)。

<実施例 121>

- 5 4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル]プロピル
-4- ヨウドメチル-2-オキサゾリジノン

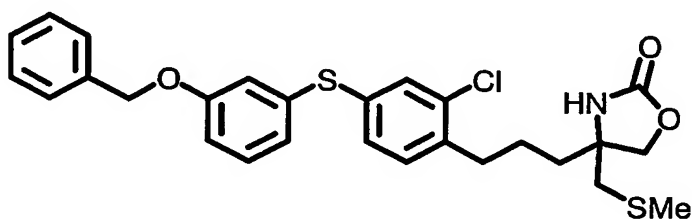


- 実施例 120 の化合物 (2.37g) のピリジン (30mL) 溶液に p-トルエンスルホニル
クロリド (1.33g) を加え常温にて 24 時間、60℃にてさらに 5 時間攪拌した。反応
10 液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、水、希塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄し
無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) にて精製し、スルホン酸エステル
体 (2.14g) を無色油状物として得た。このスルホン酸エステル (2.14g) をアセト
ン (20mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (2.55g) を加え、10 時間加熱還流した。
15 反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水にて洗浄し無水硫酸ナト
リウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン：酢酸エチル=1：1) にて精製し目的物 (1.47g) を無色油状物として
得た。

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.59-1.65 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.75 (2H, t,
20 J=7.8Hz), 3.31 (2H, s), 4.19 (1H, d, J=9.3Hz), 4.21 (1H, d, J=9.3Hz), 5.02 (2H,
s), 5.13 (1H, br s), 6.88 (1H, dd, J=7.8Hz, 2.0Hz), 6.94-7.00 (2H, m), 7.11 (1H,
d, J=7.8Hz), 7.16 (1H, dd, J=7.8Hz, 2.0Hz), 7.22-7.41 (7H, m)。

<実施例 122>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル]プロピル
- 4 - メチルチオメチル - 2 - オキサゾリジノン



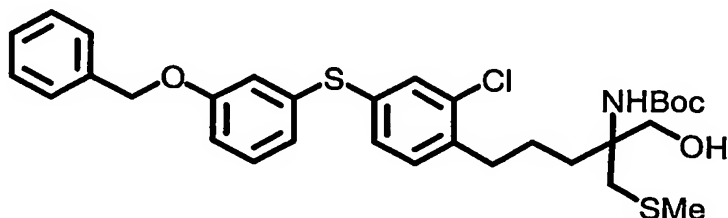
- 5 実施例 121 の化合物 (1.47g) を THF (30mL) に溶解し NaSMe (210mg) を加え常温にて 2 時間撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮し目的物 (1.27g) を無色油状物として得た。

FABMS : 514 ($[M+H]^+$)

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.77 (4H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.78 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.20 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 5.22 (1H, br s), 6.87-6.90 (1H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.10-7.17 (2H, m), 7.22-7.41 (7H, m)。

<実施例 123>

- 15 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t
- ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルチオメチルペンタン - 1 - オール



上記実施例 122 の化合物 (1.27g) をアセトニトリル (20mL) に溶解し、 Boc_2O (1.09g)、ジメチルアミノピリジン (100mg) を加え常温にて 30 分撹拌した。反応液を減圧留

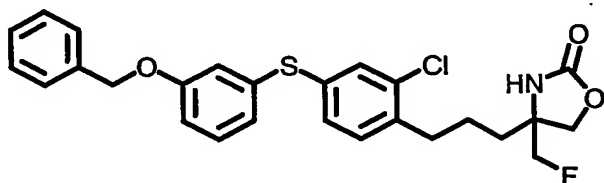
去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）にて精製しN-Boc-オキサゾリジノン体（１．４８g）を無色油状物として得た。このものをメタノール（２０mL）に溶解し、炭酸セシウム（４１０mg）を加え常温にて１晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し希塩酸、水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）にて精製し目的物（１．２８g）を無色油状物として得た。

FABMS： 588 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.51-1.66 (3H, m), 1.82-1.85 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.75 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 2.90 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 3.69-3.70 (2H, m), 4.02 (1H, br), 4.99 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.21-7.41 (7H, m)。

<実施例 124>

15 4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル]プロピル-4-フルオロメチル-2-オキサゾリジノン



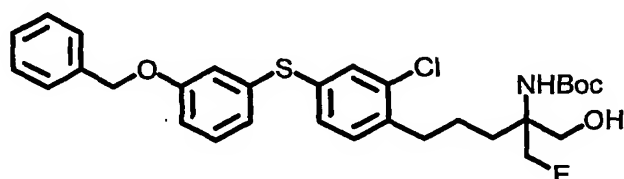
実施例 120 の化合物（600 mg）のアセトニトリル（10 mL）溶液に氷冷下、トリエチルアミン（0.52mL）及びメタンスルホニルクロリド（0.19mL）を加え 10 分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルと飽和食塩水を用いて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮し、真空ポンプで乾燥させ、黄色油状の 4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル]プロピル-4-メタンスルホニルオキシメチル-2-オキサゾリジノンを得た。得られたメシ

ル体を THF (6 mL) に溶解させた後、1 mol/L テトラブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 (6.20 mL) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を常温にもどした後に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) により精製し、目的物 (300 mg) を無色アモルファスとして得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.70 (4H, m), 2.75 (2H, t, $J=7.03$), 4.12 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 4.19 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 4.26 (1H, s), 4.38 (1H, s), 5.02 (2H, s), 5.13 (1H, br), 6.88-6.90 (1H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.32-7.39 (6H, m).

10 <実施例 125>

5 - [4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フルオロメチルペンタン-1-オール



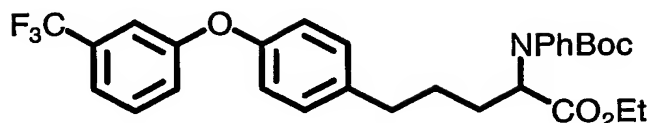
- 15 実施例 124 の化合物を用い実施例 123 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

^1NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.64-1.77 (4H, m), 1.47 (9H, s), 2.71 (2H, t, $J=7.34$), 3.68-3.76 (3H, m), 4.43 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=20.2\text{Hz}$), 4.55 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=20.2\text{Hz}$), 4.81 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.86-6.89 (1H, m), 6.92-6.94 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.30-7.40 (6H, m).

20

<実施例 126>

N-フェニル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]ペンタン酸エチル

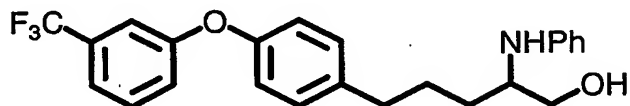


2-フェニルアミノマロン酸ジエチル (510mg) の THF (10mL) 溶液に Boc_2O (480mg) を加え、常温にて 1 日撹拌した。この反応液に NaOtBu (190mg)、参考例 134 の化合物 (810mg) の THF (2 mL) 溶液を加え 8 時間加熱還流した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルにて抽出後、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1) にて精製し目的物 (420mg) を無色油状物として得た。

FABMS : 558 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

10 <実施例 127>

2-フェニルアミノ-5-[4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ)フェニル]ペンタン-1-オール



上記実施例 126 の化合物を用い実施例 39 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

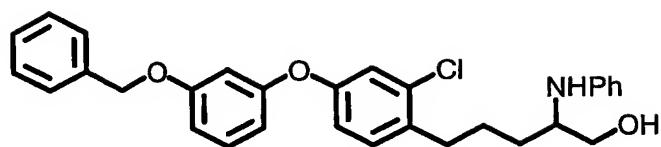
MS(EI) : 415 ($[\text{M}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.56-1.78 (4H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.51-3.56 (2H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 6.66 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.73 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.91-6.95 (2H, m), 7.11-7.21 (6H, m), 7.31 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.41 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$).

20

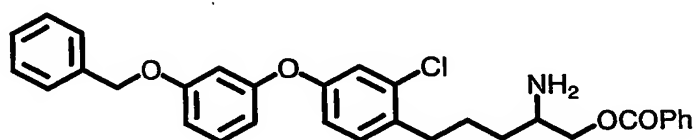
<実施例 128>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-フェニルアミノペンタン-1-オール



<実施例 128-1>

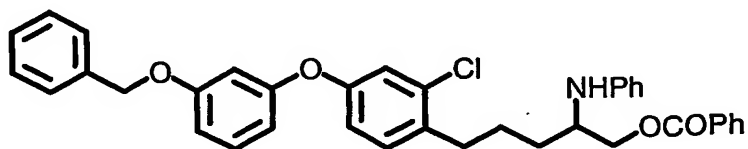
2-アミノ-1-ベンゾイルオキシ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]ペンタン



実施例 75 の化合物 (500mg) を塩化メチレン (10mL) に溶解しピリジン (0.2mL)、
ベンゾイルクロリド (0.12mL) を加え、常温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加
え、酢酸エチルにて抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウム
にて乾燥し溶媒を減圧濃縮後、残渣をメタノール (20mL) に溶解し、3 mol/L 塩酸
含有酢酸エチル (10mL) を加え常温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭
酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し
目的物 (670mg) を無色油状物として得た。

15 <実施例 128-2>

1-ベンゾイルオキシ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]-2-フェニルアミノペンタン



上記実施例 128-1 の化合物 (670mg) を塩化メチレン (30mL) に溶解し、 $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$

(558mg)、酢酸銅 (10mg) を加え常温にて 1 日攪拌後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、目的物 (560mg) を無色油状物として得た。FABMS : 592 ($[M+H]^+$)

5 <実施例 128-3>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェノキシ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - フェニルアミノペンタン - 1 - オール

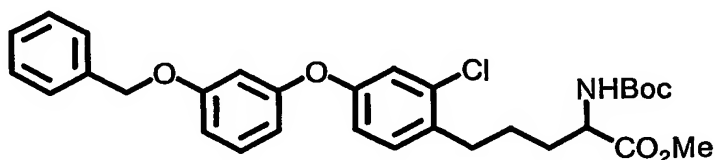
10 上記実施例 128-2 の化合物 (560mg) をエタノール (10mL) に溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え常温にて 1 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し目的物 (290mg) を無色油状物として得た。

FABMS : 488 ($[M+H]^+$)

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.57-1.73 (4H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.53-3.56 (2H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.57-6.75 (6H, m), 6.82 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.99 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.17 (2H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 7.3Hz), 7.23 (1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30-7.42 (5H, m)。

<実施例 129>

20 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェノキシ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t-ブトキシカルボニルアミノペンタン酸メチル



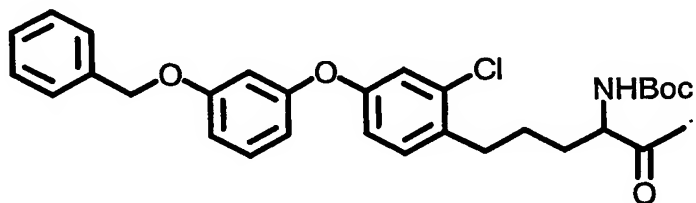
5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェノキシ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t

- ーブトキシカルボニルアミノペンタン-1-オール（実施例 75 の化合物、4.20g）をDMF（50mL）に溶解し、ニクロム酸ピリジニウム（9.26g）を加え常温にて 17 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をDMF（50mL）に溶解し、
- 5 炭酸カリウム（2.00g）、ヨウ化メチル（2mL）を加え常温で 1 晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し目的とするメチルエステル体（2.67g）を無色油状物として得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 1.65-1.88 (4H, m), 2.69-2.71 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.34 (1H, br), 5.00 (1H, br), 5.03 (2H, s), 6.60 (1H, ddd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.2Hz, 0.7Hz), 6.63 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.75 (1H, ddd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz, 0.7Hz), 6.84 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.00 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30-7.43 (5H, m)。

15

<実施例 130>

6- [4- (3-ベンジルオキシフェノキシ) -2-クロロフェニル] -3- t
ーブトキシカルボニルアミノヘキサン-2-オン

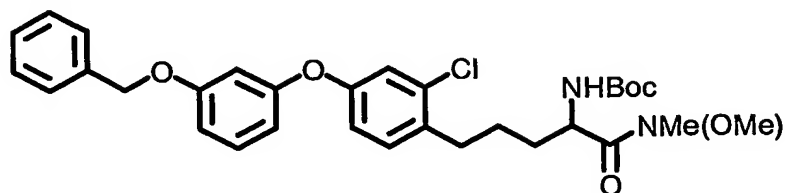


20

<実施例 130-1>

N-メトキシ-N-メチル-5- [4- (3-ベンジルオキシフェノキシ) -2

ークロロフェニル]ー2ー t-ブトキシカルボニルアミノペンタンアミド



実施例 129 の化合物 (2.67g) をエタノール (100mL) に溶解し、1 mol/L 水酸化
ナトリウム水溶液 (20mL) を加え、常温にて 1 時間攪拌した。塩酸を加え酸性とし
5 した後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで
乾燥した。溶媒を減圧濃縮しカルボン酸体 (2.60g) を無色油状物として得た。得ら
れたカルボン酸 (2.40g) を塩化メチレン (50mL) に溶解し、MeONHMe.HCl (780mg)、
トリエチルアミン (1.1mL)、WSC (1.53g) を加え常温にて 8 時間攪拌した。水を
加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残
10 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて
精製し目的とするアミド (1.12g) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.43 (9H, s), 1.52-1.78 (4H, m), 2.67-2.77 (2H, m),
3.20 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.73 (1H, br), 5.03 (2H, s), 5.17 (1H, br), 6.59 (1H,
dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.62 (1H, t, J=2.4Hz), 6.74 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz),
15 6.83 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.4Hz), 6.99 (1H, d, J=2.4Hz), 7.14 (1H, d, J=8.3Hz),
7.23 (1H, t, J=8.3Hz), 7.28-7.52 (5H, m)。

<実施例 130-2>

6- [4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]ー3- t
20 -ブトキシカルボニルアミノヘキサンー2-オン

上記実施例 130-1 の化合物 (570mg) を THF (15mL) に溶解し、3 mol/L-MeMgBr
の THF 溶液 (2 mL) を 0℃ にて加え、3 時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチ
ルで抽出後、水、飽和食塩水の順で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を

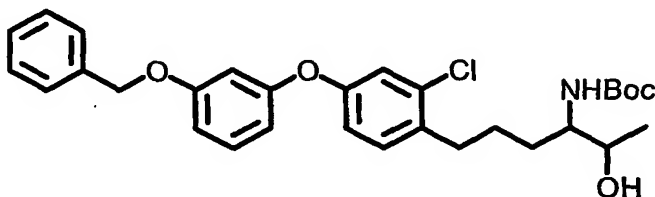
留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：

1）にて精製し目的物（200mg）を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 1.53-1.70 (3H, m), 1.93 (1H, br), 2.19 (3H, s), 2.67-2.75 (2H, m), 4.35 (1H, br), 5.03 (2H, s), 5.19 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.59 (1H, ddd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz, 0.7Hz), 6.62 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.75 (1H, ddd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz, 0.7Hz), 6.84 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.00 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.31-7.43 (5H, m)。

<実施例 131>

10 6 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェノキシ) - 2 - クロロフェニル] - 3 - t
- ブトキシカルボニルアミノヘキサン - 2 - オール



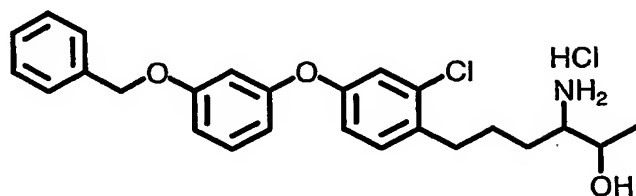
実施例 130 の化合物 (390mg) の THF (15mL)、エタノール (3mL) 溶液に LiBH_4 (50mg) を加え常温にて 1 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽
15 和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し目
的物 (320mg) を無色油状物として得た。

FABMS : 526 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.13 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 1.64-1.72 (4H, m),
20 2.64-2.76 (2H, m), 3.67 (1H, br), 3.86 (1H, br), 4.55 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 5.19 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.2Hz), 6.62 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.2Hz), 6.84 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.00 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29-7.42 (5H, m)。

<実施例 132>

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェノキシ)-2-クロロフェニル]ヘキサン-2-オール、塩酸塩



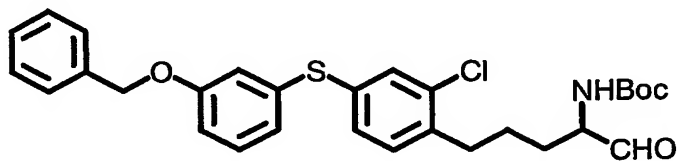
- 5 実施例 131 の化合物を実施例 76 と同様に反応させ、目的物を褐色アモルファスとして得た。

FABMS: 426 ($[M+H]^+$)

- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.03-1.06 (3H, m), 1.65-1.71 (4H, m), 2.67 (2H, br), 3.03 (1H, br), 3.84-3.87 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.56 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.66 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.94 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.06 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.14-7.43 (7H, m), 7.82 (3H, br).

<実施例 133>

- 5- [4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノペンタナール



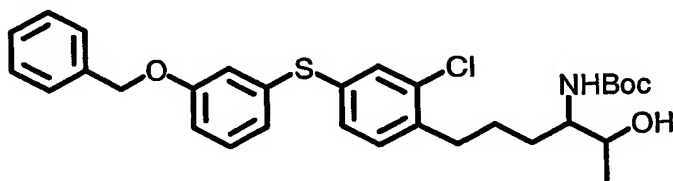
- 78℃にて塩化メチレン (20mL) のオキザリルクロリド (1.0mL) 溶液に DMSO (1.7mL) の塩化メチレン (10mL) 混液を加えた後、実施例 65 の化合物 (5.59g) の塩化メチレン (20mL) 溶液を滴下した。15 分後トリエチルアミン (7.2mL) を加えた。常温まで 2 時間攪拌し、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した後に無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

一（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し目的物（4.75g）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.44 (9H, s), 1.60-1.74 (3H, m), 1.96 (1H, br), 2.72-2.77 (2H, m), 4.28 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.87-6.95 (3H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.28-7.52 (6H, m), 9.58 (1H, s)。

<実施例 134>

6 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 3 - t
- ブトキシカルボニルアミノヘキサン - 2 - オール



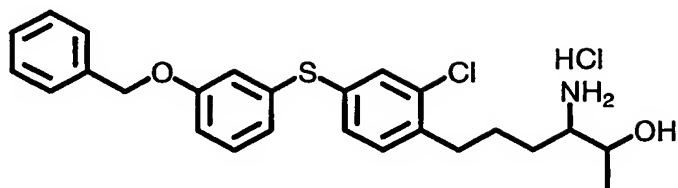
上記実施例 133 の化合物を用い実施例 131 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

FABMS : 542 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.12 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.19 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 1.64-1.70 (4H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 3.49-3.85 (2H, m), 4.54-4.62 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.86-6.88 (1H, m), 6.91-6.94 (2H, m), 7.14-7.16 (2H, m), 7.22 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.26-7.40 (6H, m)。

<実施例 135>

3 - アミノ - 6 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル]ヘキサン - 2 - オール、塩酸塩



上記実施例 134 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ、目的物を淡褐色油状物として得た。

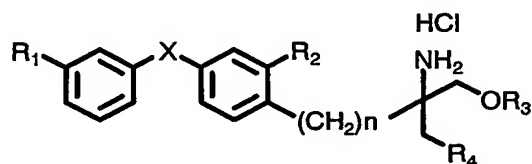
FABMS : 442 ($[M+H]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.03 (1H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.10 (2H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.52–1.65 (4H, m), 2.68 (2H, br s), 2.86–3.02 (1H, m), 3.65–3.84 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.26–5.36 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.94–7.00 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J=7.8\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.29–7.41 (8H, m), 7.78–7.82 (3H, br)。

10 <実施例 136–145>

実施例 112–119、123、125 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ表 10 に示す化合物を合成した。

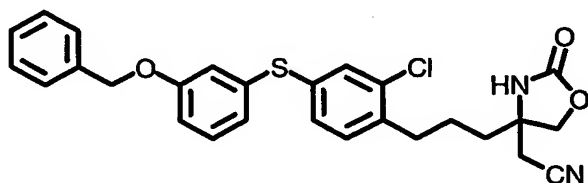
表10



| 実施例 | R1 | R2 | R3 | R4 | X | n | 性状 | 収率 (%) | FABMS $[M+H]^+$ |
|-----|-------------------------|----|----|-----------------------|---|---|----------|--------|-----------------|
| 136 | PhCH_2O | Cl | H | OMe | O | 3 | 無色油状物 | 100 | 456 |
| 137 | PhCH_2O | Cl | Me | OMe | O | 3 | 無色油状物 | 100 | 470 |
| 138 | CF_3 | H | H | OMe | O | 3 | 無色油状物 | 92 | 384 |
| 139 | CF_3 | H | Me | OMe | O | 3 | 無色油状物 | 98 | 398 |
| 140 | PhCH_2O | Cl | H | SMe | S | 3 | 無色アモルファス | 100 | 488 |
| 141 | PhCH_2O | Cl | H | OMe | S | 2 | 無色アモルファス | 100 | 458 |
| 142 | PhCH_2O | Cl | Me | OMe | S | 2 | 無色アモルファス | 92 | 472 |
| 143 | PhCH_2O | Cl | H | OMe | S | 3 | 無色アモルファス | 87 | 472 |
| 144 | PhCH_2O | Cl | Me | OMe | S | 3 | 無色アモルファス | 90 | 486 |
| 145 | PhCH_2O | Cl | H | CH_2F | S | 3 | 無色アモルファス | 97 | 460 |

<実施例 146>

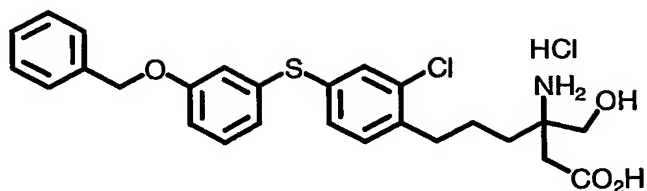
4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル]プロピル
- 4 - シアノメチル - 2 - オキサゾリジノン



- 5 氷冷下、実施例 120 の化合物 (610 mg) のアセトニトリル (8 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.35mL) 及びメタンスルホニルクロリド (0.13mL) を加え 15 分間撹拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルと飽和食塩水を用いて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮し、真空ポンプで乾燥させ、黄色油状の 0 - メシル体を得た。得られたメシル体を DMF (2.5 mL) に溶解させた後、シアン化
- 10 カリウム (246 mg) を加え 70℃で 2 時間撹拌した。反応液を常温にもどした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを用いて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 1) により精製し、目的物(574mg)を無色アモルファスとして得た。
- 15 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.63-1.72 (2H, m), 1.78-1.91 (2H, m), 2.67 (2H, s), 2.73 (2H, t, J=7.3Hz), 4.21 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.33 (1H, br), 6.89-6.91 (1H, m), 6.95-6.97 (2H, m), 7.09-7.16 (2H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.27-7.42(6H, m).

20 <実施例 147>

3 - アミノ - 6 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 3 - ヒドロキシメチルヘキサン酸、塩酸塩

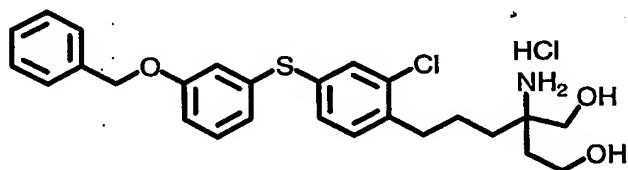


上記実施例 146 の化合物 (196 mg) に 3mol/L-水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) 及びエタノール (0.5 mL) を加え 8 時間加熱還流した。反応液を氷浴中で冷やしなが
ら攪拌させ、4 mol/L-塩酸で PH2~1 にした後、酢酸エチルと水で分液した。有機層
5 を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮し、真空ポンプで乾燥させて、目的物
を淡白色固体 (201 mg) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.58-1.71 (4H, m), 2.55 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=7.3Hz), 3.46 (1H, d, J=11.0Hz), 3.52 (1H, d, J=11.0Hz), 5.10 (2H s), 5.50 (1H, br), 6.90-6.91 (1H, m), 6.96-7.02 (2H, m), 7.22-7.25 (1H, m), 7.30-7.42 (8H, m), 7.86 (3H, br).

<実施例 148>

3-アミノ-6-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-3-ヒドロキシメチルヘキサノール、塩酸塩



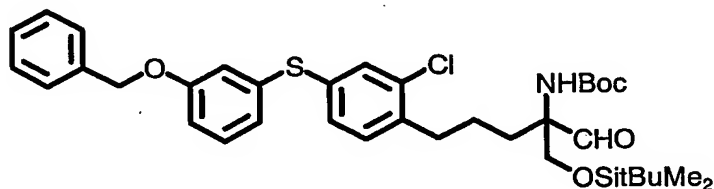
上記実施例 147 の化合物 (569 mg) のジクロロメタン (8 mL) 溶液にトリエチルアミン (303 μL) を加えて 5 分間攪拌した後、氷浴中、 Boc_2O (358 mg) を加え、1 時間攪拌した。4N-塩酸で PH2~1 にした後、酢酸エチルと飽和食塩水で分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮し、真空ポンプで乾燥させ、黄色油状物質を得た。このものを DMF (8 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (451 mg) とヨウ化メチル (135 mL) を加えて常温にて 2 時間攪拌した。同様に酢酸エチルを

用いて抽出を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）により精製した。得られた油状物質を、氷浴中、THF（10 mL）に溶解させ、ここにテトラヒドロホウ酸リチウム（40.4 mg）とエタノール（1.5 mL）を加えて、氷浴中で10分間、その後常温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、4 N-塩酸で pH2～1 にして、酢酸エチルと水で分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）により精製した。得られた油状物質に塩酸メタノール（4 mL）を加えて一晩常温化に放置し、溶媒を留去して無色アモルファスとして目的物（70.0 mg）を得た。

- 10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.60 (4H, m), 1.68 (2H, t, J = 6.7Hz), 2.67 (2H, m), 3.41-3.43 (2H, m), 3.50 (2H, t, J = 6.7Hz), 5.10 (2H s), 5.40-5.42 (1H, br), 6.89-6.91 (1H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 7.30-7.43 (8H, m), 7.66 (3H, br).
HRMS: 472.1709 (−0.5mmu).

15 <実施例 149>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - t - ブチルジメチルシロキシメチルペンタナール



- 20 2 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル]プロピル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 1, 3 - プロパンジオール (19.3g) を DMF (200mL) に溶解しトリエチルアミン (12.5mL)、t-BuMe₂SiCl (5.12g) を加え、常温にて8時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食

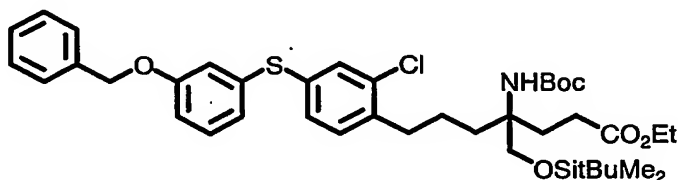
塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）にて精製しモノシリル体（18.0g）を無色油状物として得た。得られたモノシリル体を実施例 133と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.02 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.55-1.60 (2H, m), 1.72-1.78 (1H, m), 2.09-2.13 (1H, m), 2.67 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.85 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 5.02 (2H, s), 5.31 (1H, br s), 6.86-6.89 (1H, m), 6.91-6.95 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.23 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.30-7.41 (6H, m), 9.38 (1H, s)。
- 10 FABMS: 670 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

<実施例 150>

7 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 4 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - t - プチルジメチルシロキシメチルヘプタン酸

15 エチル



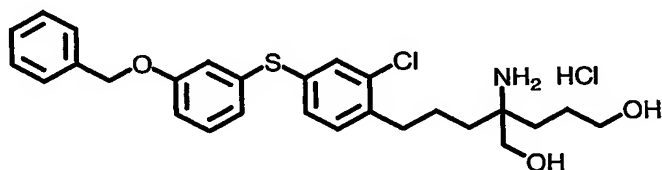
- 氷浴中、ジエチルホスホノ酢酸エチル (246 μL) の THF (8 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60%) (50.0 mg) を加え約 15 分間攪拌した反応液に、上記実施例 149 の化合物 (690 mg) の THF (7 mL) 溶液を加え、20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和食塩水を用いて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）により精製し、無色油状の不飽和エステル (733mg) を得た。得られた化合物を酢酸エチル (8 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (440 mg) を加え、水素雰
- 20

雰囲気下 4 日間攪拌した。パラジウム炭素をセライト濾過し、濾液を濃縮して乾燥させ無色油状の目的物 (700 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.3 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.41 (9H, s), 1.40–1.58 (2H, m), 1.69–1.74 (2H, m), 1.95–1.99 (2H, m), 2.29 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.67 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.12 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 4.51 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.85–6.88 (1H, m), 6.91–6.95 (2H, m), 7.10–7.18 (2H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.30–7.40 (6H, m).

<実施例 151>

10 4-アミノ-7-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-4-ヒドロキシメチルヘプタノール、塩酸塩



氷浴中、上記実施例 150 の化合物 (690 mg) の THF (40 mL) 溶液にテトラヒドロホウ酸リチウム (90.2 mg とエタノール (5 mL) を加えて、氷浴中で 1 時間攪拌した後、常温に昇温し一晩放置した。翌日更にテトラヒドロホウ酸リチウム (90.2 mg) を 2 度加え、4 時間攪拌した後、反応液に水を加え、析出した結晶を濾去し、濾液を酢酸エチルと水を用いて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) により精製し、無色油状のジオール体 (552 mg) を得た。得られたジオールを氷浴中、THF (9 mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1mol/L-THF sol.) (945 μL) を加え、30 分間攪拌した後、一晩放置した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：3) により精製し、無色油状物質を得た。この油状物質に塩酸メタノール (10 mL) を加えて一

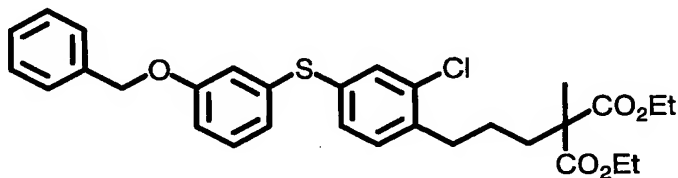
晩放置し、溶媒を留去して真空ポンプで乾燥させ、無色固体の目的物 (363 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.62–1.82 (8H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.61–3.67 (4H, m), 4.05 (1H, br), 5.00 (2H, s), 5.30 (1H, br), 6.84–6.87 (1H, m), 6.87–6.94 (2H, m), 7.10–7.23 (3H, m), 7.28–7.39 (6H, m), 7.98 (3H, br).

HRMS: 486.1887 (+1.7mmu).

<実施例 152>

5 – [4 – (3 – ベンジルオキシフェニルチオ) – 2 – クロロフェニル] – 2 – エ
10 トキシカルボニル – 2 – メチルペンタン酸エチル



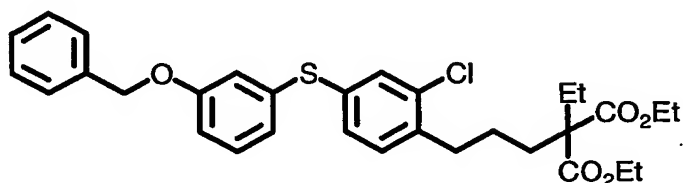
水素化ナトリウム (242mg) を DMF (5mL) に溶解し、ジエチルメチルマロン酸
エステル (0.956mL) を加え 30 分間攪拌した。これに参考例 131 の化合物 (2.50g)
の DMF (5mL) 溶液を加え 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽
15 出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 →
10 : 1) で精製し、目的物 (2.74g) を黄色油状物として得た。

MS(EI): 540 ($[\text{M}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.23 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.40 (3H, s), 1.52–1.60 (2H, m),
20 1.91–1.95 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 4.16 (4H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.02 (2H, s),
6.86–6.94 (3H, m), 7.11–7.14 (2H, m), 7.20–7.24 (1H, m), 7.31–7.40 (6H, m)。

<実施例 153>

5- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) - 2-クロロフェニル] - 2-エトキシカルボニル- 2-エチルペンタン酸エチル



エチルマロン酸ジエチルを用い実施例 152 と同様に反応させ目的物を黄色油状物

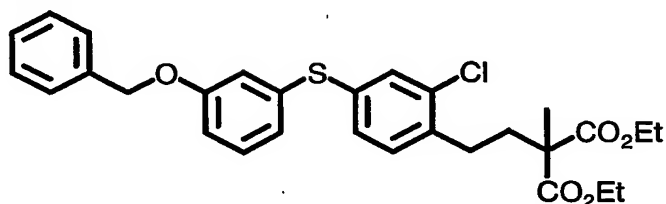
5 として得た。

MS(EI) : 554 ([M]⁺)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.22(6H, t, J=7.3Hz),
1.45-1.53(2H, m), 1.89-1.97(4H, m), 2.70(2H, t, J=7.3Hz), 4.16(4H, q, J=7.3Hz),
5.02(2H, s), 6.86-6.94(3H, m), 7.11-7.16(2H, m), 7.20-7.24(1H, m),
10 7.31-7.40(6H, m)。

<実施例 154>

4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) - 2-クロロフェニル] - 2-エトキシカルボニル- 2-メチル酪酸エチル



15

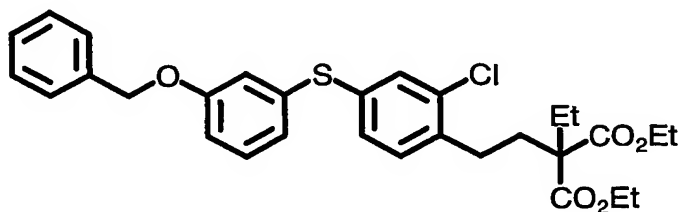
参考例 166 の化合物を用い、実施例 152 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(EI) : 526 ([M]⁺)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.27(6H, t, J=7.3Hz), 1.52(3H, s), 2.10-2.14(2H, m),
20 2.65-2.69(2H, m), 4.20(4H, q, J=7.3Hz), 5.02(2H, s), 6.86-6.96(3H, m), 7.15(2H, s), 7.23(1H, t, J=8.0Hz), 7.31-7.41(6H, m)。

<実施例 155>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エトキシカルボニル - 2 - エチル酪酸エチル



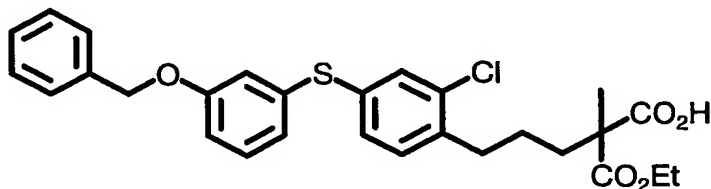
5 参考例 166 の化合物を用い、実施例 153 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI) : 540 ($[M]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.82 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.17 (6H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.93 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.98-2.02 (2H, m), 2.45-2.51 (2H, m), 4.13 (4H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.92-7.01 (3H, m), 7.21 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.9Hz), 7.30-7.41 (8H, m).

<実施例 156>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エトキシカルボニル - 2 - メチルペンタン酸



15

実施例 152 の化合物 (2.74g) をエタノール (10mL) に溶解し、水酸化カリウム (330mg) を加え 50℃で一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、2mol/L 塩酸を加えたのち酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 \rightarrow 2 : 1) で精製し、目的物 (2.38g) を黄色油状物として

20

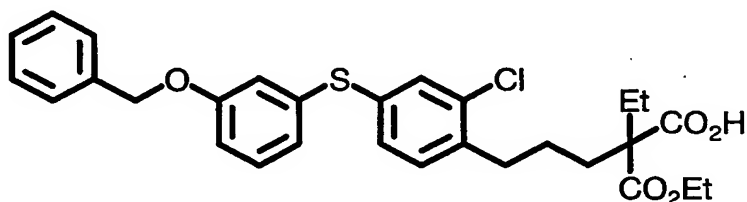
得た。

MS(EI) : 512 ($[M]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.47 (3H, s), 1.53-1.62 (2H, m),
 1.92-2.03 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 4.22 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.02 (2H, s),
 5 6.87-6.94 (3H, m), 7.10-7.14 (2H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.31-7.40 (6H, m)。

<実施例 156>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エ
 トキシカルボニル - 2 - エチルペンタン酸



10

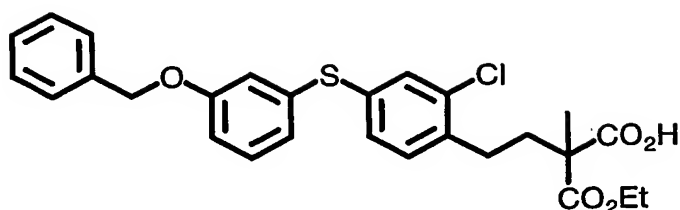
実施例 153 の化合物を用い上記実施例 156 と同様に反応させ目的物を黄色油状物
 として得た。

MS(EI) : 526 ($[M]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.84 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),
 15 1.42-1.59 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.00-2.13 (2H, m), 2.66-2.70 (2H, m),
 4.23-4.31 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.08-7.15 (2H, m),
 7.21-7.25 (1H, m), 7.30-7.40 (6H, m)。

<実施例 158>

20 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エ
 トキシカルボニル - 2 - メチル酪酸



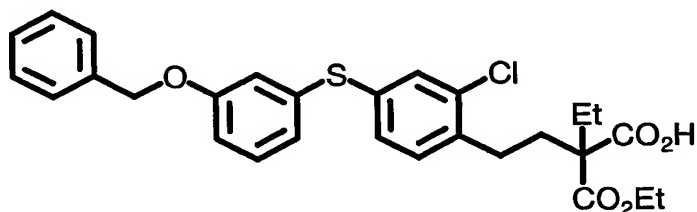
実施例 154 の化合物を用い、実施例 156 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS(EI) : 499 ($[M]^+$)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.57 (3H, s), 2.11–2.19 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.24 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.02 (2H, s), 6.87–6.96 (3H, m), 7.14 (2H, s), 7.23 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.31–7.40 (6H, m)。

<実施例 159>

- 10 4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル] -2-エトキシカルボニル-2-エチル酪酸



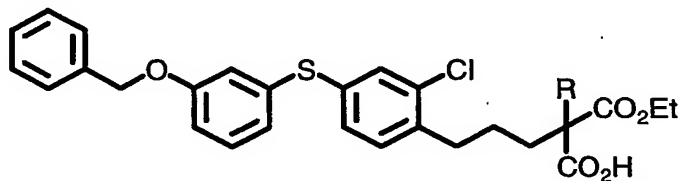
実施例 155 の化合物を用い、実施例 156 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.94–1.99 (1H, m), 2.05–2.12 (1H, m), 2.19–2.24 (2H, m), 2.59–2.64 (2H, m), 4.20–4.31 (2H, m), 5.02 (2H, s), 6.87–6.94 (3H, m), 7.09–7.14 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.29–7.40 (6H, m)。

<実施例 160~162>

ジエチルプロピルマロン酸エステル、ジエチルブチルマロン酸エステル、ジメチルアリルマロン酸エステルを用いて実施例 152 と同様に反応させた後、実施例 156 と同様にして加水分解を行い表 11 に示す化合物を合成した。

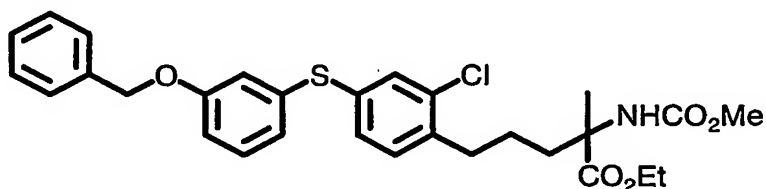
表11



| 実施例 | R | 性状 | MS(EI) M ⁺ |
|-----|------------------------|-------|--------------------------|
| 160 | Pr | 黄色油状物 | 540 |
| 161 | Bu | 黄色油状物 | 554 |
| 162 | -CH ₂ CH=CH | 黄色油状物 | — |

<実施例 163>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルペンタン酸エチル



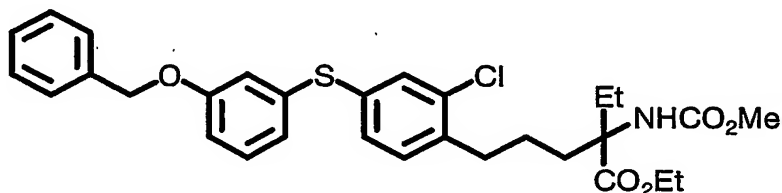
実施例 156 の化合物 (2.38g) をベンゼン (20mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.711mL) と DPPA (1.10mL) を加え、室温で 10 分間攪拌後還流させ 1 時間 30 分間攪拌した。これにメタノール (3.76mL) を 30 分間かけて加え、一晚攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1 → 5 : 1) で精製し、目的物 (2.04g) を黄色油状物として得た。

MS(EI) : 541 ($[M]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.36-1.40 (1H, m), 1.54 (3H, s),
 1.56-1.65 (1H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 3.63 (3H,
 5 s), 4.15-4.22 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.61 (1H, br s), 6.86-6.94 (3H, m),
 7.09-7.15 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.31-7.40 (6H, m)。

<実施例 164>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エ
 チル - 2 - メトキシカルボニルアミノペンタン酸エチル



10

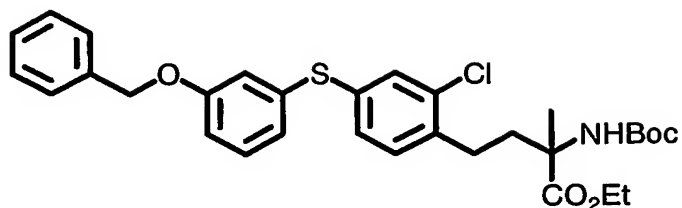
実施例 157 の化合物を用い実施例 163 と同様に反応させ目的物を黄色油状物とし
 て得た。

MS(EI) : 555 ($[M]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.74 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$),
 15 1.28-1.32 (1H, m), 1.57-1.58 (1H, m), 1.70-1.84 (2H, m), 2.34-2.44 (2H, m),
 2.62-2.72 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.16-4.22 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.78 (1H, br s),
 6.86-6.94 (3H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.31-7.40 (6H, m)。

<実施例 165>

20 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 -
 t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチル酪酸エチル



実施例 158 の化合物を用い t-ブタノールをメタノールのかわりに使用し、実施例 163 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

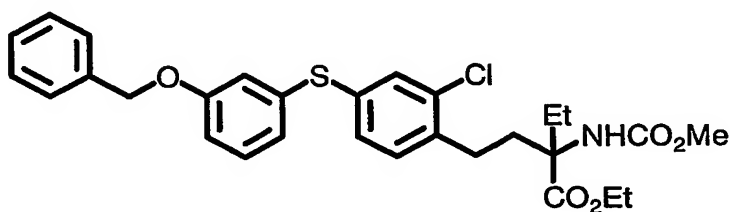
MS (FAB⁺) : 569 ([M+H]⁺)

5 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.29 (3H, t, J=7.3Hz), 1.46 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.10 (1H, td, J=13.0Hz, 4.9Hz), 2.41 (1H, br), 2.53 (1H, td, J=13.0Hz, 4.9Hz), 2.67 (1H, td, J=13.0Hz, 4.9Hz), 4.19 (2H, q, J=7.3), 5.02 (2H, s), 5.46 (1H, br s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t, J=8.0Hz), 7.30-7.40 (6H, m)。

10

<実施例 166>

4- [4- (3-ベンジルオキシフェニルチオ) -2-クロロフェニル] -2-エチル-2-メトキシカルボニルアミノ酪酸エチル



15 実施例 159 の化合物を用い実施例 163 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS (EI) : 541 ([M]⁺)

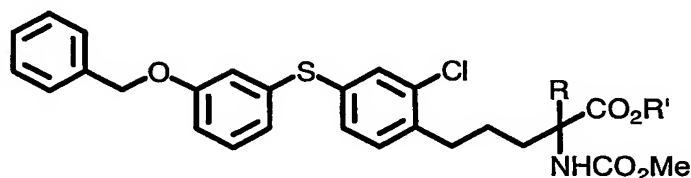
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.77 (3H, t, J=7.3Hz), 1.30 (3H, t, J=7.3Hz), 1.75-1.80 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.36-2.49 (2H, m), 2.59-2.68 (2H, m),

3.66 (3H, s), 4.11–4.27 (2H, m), 5.02 (2H, s), 5.87 (1H, br), 6.86–6.93 (3H, m), 7.08–7.14 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=8.0Hz), 7.30–7.40 (6H, m).

<実施例 167～169>

表 11 の化合物を用い実施例 163 と同様に反応させ表 12 に示す化合物を合成した。

表 12



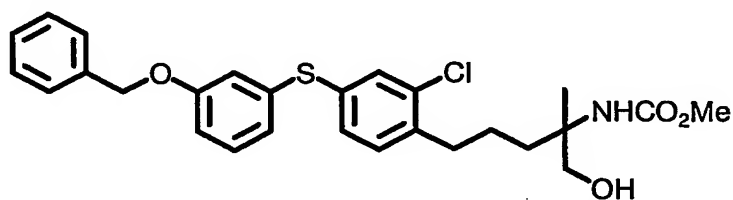
| 実施例 | R | R' | 性状 | MS(EI) M ⁺ |
|-----|------------------------|----|-------|--------------------------|
| 167 | Pr | Et | 無色油状物 | 569 |
| 168 | Bu | Et | 無色油状物 | — |
| 169 | -CH ₂ CH=CH | Me | 黄色油状物 | 554* |

* FABMS

5

<実施例 169>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メトキシカルボニルアミノ-2-メチルペンタン-1-オール



10

実施例 163 の化合物を用い実施例 39 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI) : 499 ([M]⁺)

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.18 (3H, s), 1.57–1.84 (4H, m), 2.71 (2H, t, J=7.3Hz), 3.59–3.69 (3H, m), 3.63 (3H, s), 4.71 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86–6.94 (3H, m), 7.13–7.17 (2H, m), 7.21–7.25 (1H, m), 7.30–7.41 (6H, m)。

15

<実施例 170 および 171>

(+) - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルペンタン - 1 - オールおよび (-) - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルペンタン - 1 - オール

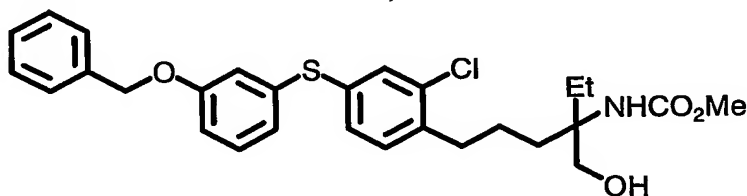
上記実施例 169 の化合物を高速液体クロマトグラフィー（キラルセル OD, ヘキサン : イソプロパノール = 70 : 30、測定波長 : UV 254nm、流速 : 3mL/min）で光学分割した。

前溶出部分から $[\alpha]^{24.0}_D +15^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム) の化合物を

10 後溶出部分から $[\alpha]^{24.7}_D -12^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム) の化合物を得た。

<実施例 172>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エチル - 2 - メトキシカルボニルアミノペンタン - 1 - オール



15

実施例 164 の化合物を用い実施例 39 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS (EI) : 513 ($[M]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.83 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.51-1.73 (6H, m), 2.70 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.63 (3H, s), 3.65-3.70 (3H, m), 4.63 (1H, br s), 5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.30-7.40 (6H, m)。

20

<実施例 173 および 174>

(+) - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エチル - 2 - メトキシカルボニルアミノペンタン - 1 - オールおよび (-) - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エチル - 2 - メトキシカルボニルアミノペンタン - 1 - オール

- 5 実施例 172 の化合物を高速液体クロマトグラフィー（キラルセル OD, ヘキサン : イソプロパノール = 60 : 40、測定波長 : UV 254nm、流速 : 3mL/min）で光学分割した。

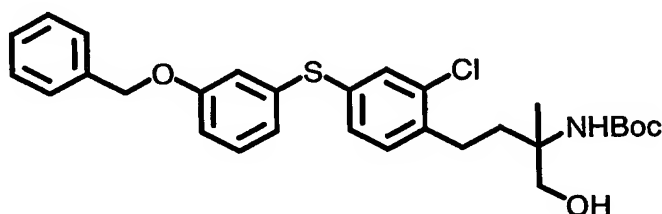
前溶出部分から $[\alpha]^{25.6}_D +14^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物を

後溶出部分から $[\alpha]^{25.7}_D -15^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物を得た。

10

<実施例 175>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルブタン - 1 - オール



- 15 実施例 165 の化合物を用い実施例 39 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI) : 527 ($[M]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.25 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.82 (1H, td, J=13.0Hz, 4.9Hz), 2.06 (1H, td, J=13.0Hz, 4.9Hz), 2.65-2.80 (2H, m), 3.66-3.74 (2H, m), 4.68 (1H, br s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.15 (2H, s), 7.23 (1H, t, J=8.0Hz), 7.32-7.40 (6H, m)。

20

<実施例 176 および 177>

(+) - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルブタン - 1 - オールおよび(-)
- 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t
5 - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルブタン - 1 - オール

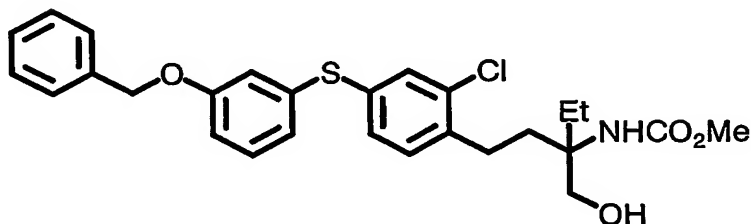
実施例 175 の化合物を高速液体クロマトグラフィー（キラルパック AD, ヘキサ
ン : エタノール = 85 : 15、測定波長 : UV 254nm、流速 : 3mL/min）で光学分割
した。

前溶出部分から $[\alpha]^{25.3}_D +4.6^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物を

10 後溶出部分から $[\alpha]^{25.6}_D -2.2^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物を得
た。

<実施例 178>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エ
15 チル - 2 - メトキシカルボニルアミノ - ブタン - 1 - オール



実施例 166 の化合物を用い実施例 39 と同様に反応させ目的物を無色油状物として
得た。

MS(EI) : 499 ($[M]^+$)

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.94 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.69 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$),
1.80-1.94 (2H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.77 (3H, m), 4.77 (1H, br),
5.02 (2H, s), 6.86-6.95 (3H, m), 7.16 (2H, s), 7.23 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.32-7.41 (6H,

m)。

<実施例 179 および 180>

(+) - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル]
 5 - 2 - エチル - 2 - メトキシカルボニルアミノ - プタン - 1 - オールおよび (-)
 - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エ
 チル - 2 - メトキシカルボニルアミノ - プタン - 1 - オール

実施例 178 の化合物を実施例 173 および 174 と類似の分取条件にて光学分割した。

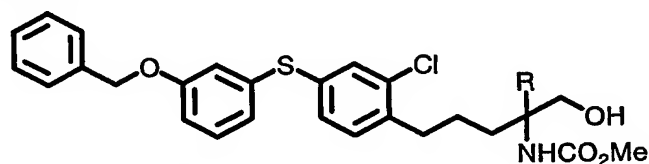
前溶出部分から $[\alpha]^{25.6}_D +11.1^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物を

10 後溶出部分から $[\alpha]^{26.1}_D -9.67^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム) の無色油状物を得
 た。

<実施例 181~183>

表 12 の化合物を用い実施例 39 と同様に反応させ表 13 に示した化合物を合成した。

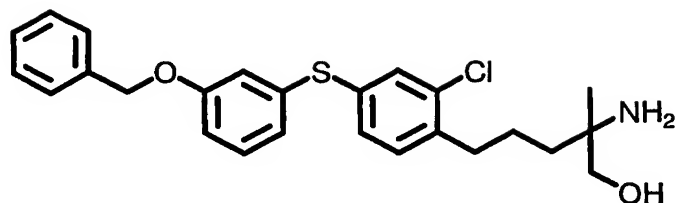
表 13



| 実施例 | R | 性状 | FABMS [M+H] ⁺ |
|-----|------------------------|-------|-----------------------------|
| 181 | Pr | 無色油状物 | 528 |
| 182 | Bu | 無色油状物 | — |
| 183 | -CH ₂ CH=CH | 無色油状物 | 526 |

<実施例 184>

(±) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロ
 ロフェニル] - 2 - メチルペンタン - 1 - オール



実施例 169 の化合物 (527mg) を 5mol/L 水酸化カリウム水溶液 (2mL)、テトラヒ
 ドロフラン (2mL) およびメタノール (3mL) の混合溶媒に溶解し、還流させ 4 日間
 攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を飽和食塩水
 5 で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィー (アミノ化シリカゲル, 酢酸エチル : エタノール = 20 : 1) で精製
 し、目的物 (311mg) を薄黄色油状物として得た。

MS (FAB+) : 442 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.04 (3H, s), 1.37-1.67 (4H, m), 2.70 (2H, t, J=7.3Hz),
 10 3.29 (2H, q, J=9.2Hz), 5.02 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.12-7.17 (2H, m),
 7.21-7.25 (1H, m), 7.31-7.41 (6H, m).

<実施例 185>

(+) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロ
 15 ロフェニル] - 2 - メチルペンタン - 1 - オール

実施例 170 の化合物を用い上記実施例 184 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状
 物として得た。

元素分析値 (%) : C₂₅H₂₈ClNO₂S · 1/3H₂O として

| | | C | H | N |
|----|-----|---------|------|------|
| 20 | 計算値 | : 67.00 | 6.45 | 3.13 |
| | 実測値 | : 67.03 | 6.51 | 3.20 |

[α]_D^{25.2} +2.0° (C = 1.0, クロロホルム)

<実施例 186>

(一) -2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-メチルペンタン-1-オール

5 実施例 171 の化合物を用い実施例 184 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

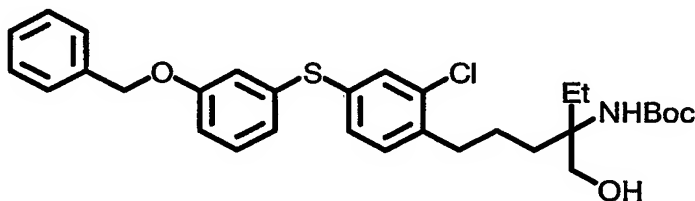
元素分析値 (%) : $C_{25}H_{28}ClNO_2S \cdot 1/4H_2O$ として

| | C | H | N |
|-----|-------|------|------|
| 計算値 | 67.23 | 6.44 | 3.14 |
| 実測値 | 67.19 | 6.44 | 3.15 |

10 $[\alpha]^{25.5}_D -2.6^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム)

<実施例 187>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチルペンタン-1-オール



15

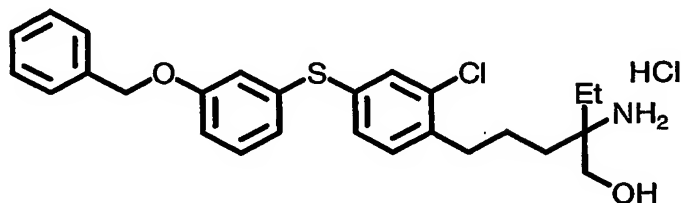
実施例 157 の化合物を用い t-ブタノールをメタノールのかわりに使用し、実施例 163 と同様に反応させた後、実施例 39 と同様に還元し目的物を無色油状物として得た。

MS(EI) : 555 ($[M]^+$)

20 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 0.83(3H, t, J=7.3Hz), 1.42(9H, s), 1.55-1.72(6H, m), 2.70(2H, t, J=6.7Hz), 3.64-3.66(2H, m), 4.49(1H, br s), 5.02(2H, s), 6.82-6.95(3H, m), 7.12-7.17(2H, m), 7.20-7.25(1H, m), 7.30-7.41(6H, m)。

<実施例 188>

(±) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロ
ロフェニル] - 2 - エチルペンタン - 1 - オール、塩酸塩



- 5 実施例 187 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を淡黄色アモルファ
スとして得た。

MS (HR-FAB+) : 456.1789

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.3Hz), 1.65-1.75 (6H, m), 2.69 (2H, m),
3.66 (2H, m), 4.21 (1H, br s), 5.00 (2H, s), 6.84-6.94 (3H, m), 7.12-7.23 (3H, m),
10 7.29-7.39 (6H, m)。

<実施例 189>

(+) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロ
ロフェニル] - 2 - エチルペンタン - 1 - オール

- 15 実施例 173 の化合物を用い実施例 184 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物と
して得た。

MS (HR-FAB+) : 456.1753

元素分析値 (%) : C₂₆H₃₀ClNO₂S · 2/5H₂O として

| | | C | H | N |
|----|-----|---------|------|------|
| 20 | 計算値 | : 67.39 | 6.71 | 3.03 |
| | 実測値 | : 67.35 | 6.74 | 2.89 |

[α]_D^{25.2} +1.4° (C = 1.0, クロロホルム)

<実施例 190>

(一) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロ
ロフェニル] - 2 - エチルペンタン - 1 - オール

実施例 174 の化合物を用い実施例 184 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物と
5 して得た。

MS (HR-FAB+) : 456.1773

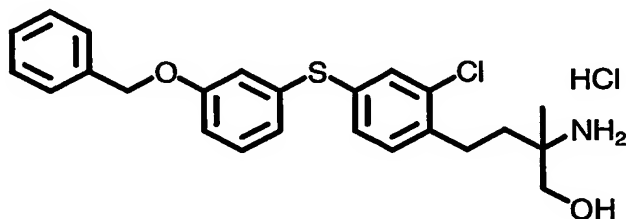
元素分析値 (%) : $C_{26}H_{30}ClNO_2S \cdot 2/5H_2O$ として

| | | C | H | N |
|----|-----|---------|------|------|
| | 計算値 | : 67.39 | 6.71 | 3.03 |
| 10 | 実測値 | : 67.25 | 6.62 | 2.94 |

$[\alpha]^{25.5}_D -2.0^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム)

<実施例 191>

(±) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロ
15 ロフェニル] - 2 - メチルブタン - 1 - オール、塩酸塩



実施例 175 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得
た。

MS (FAB+) : 428 ($[M+H]^+$)

20 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, s), 1.72-1.76 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=8.5Hz),
3.39-3.43 (1H, m), 3.47-3.50 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.54 (1H, m), 6.90-7.02 (3H, m),
7.24-7.42 (9H, m), 7.77 (3H, br)。

融点 150-153°C (iPr₂O)

<実施例 192>

(+) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロ
5 ロフェニル] - 2 - メチルブタン - 1 - オール、塩酸塩

実施例 176 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得
た。

MS (FAB+) : 428 ([M+H]⁺)

[α]^{24.9}_D +3.8° (C = 1.0, メタノール)

10 融点 157-159°C (iPr₂O)

<実施例 193>

(-) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロ
15 ロフェニル] - 2 - メチルブタン - 1 - オール、塩酸塩

実施例 177 の化合物を用い実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得
た。

MS (FAB+) : 428 ([M+H]⁺)

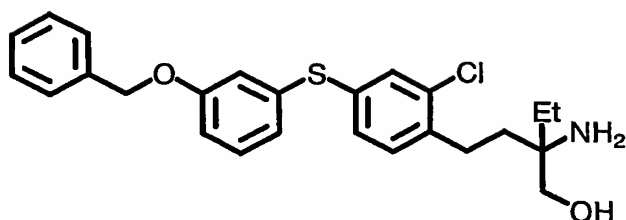
[α]^{24.5}_D -4.3° (C = 1.0, メタノール)

融点 155-158°C (iPr₂O)

20

<実施例 194>

(±) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロ
ロフェニル] - 2 - エチルブタン - 1 - オール



実施例 178 の化合物を用い実施例 184 と同様に反応させ目的物を淡黄色油状物として得た。

MS (FAB⁺) : 442 ([M+H]⁺)

- 5 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.93 (3H, t, J=7.3Hz), 1.38-1.71 (4H, m), 2.64-2.71 (2H, m), 3.40 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.86-6.93 (3H, m), 7.15 (2H, s), 7.23 (1H, t, J=8.0Hz), 7.31-7.40 (6H, m)。

<実施例 195>

- 10 (+) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エチルブタン - 1 - オール

実施例 180 の化合物を用い実施例 184 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS (FAB⁺) : 442 ([M+H]⁺)

- 15 $[\alpha]^{28.5}_D + 2.7^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム)

<実施例 196>

(-) - 2 - アミノ - 4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エチルブタン - 1 - オール

- 20 実施例 179 の化合物を用い実施例 184 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

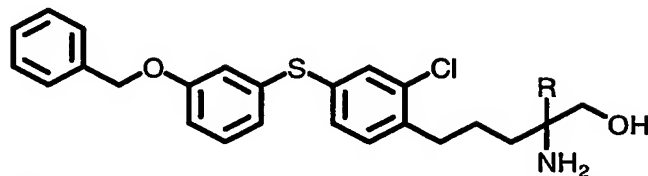
MS (FAB⁺) : 442 ([M+H]⁺)

$[\alpha]^{28.5}_D -3.3^\circ$ (C = 1.0, クロロホルム)

<実施例 197~199>

表 13 に示した化合物を実施例 184 と同様に反応させ表 14 に示した化合物を合成した。

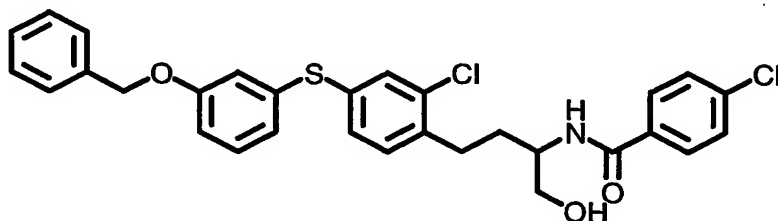
表14



| 実施例 | R | 性状 | FABMS [M+H] ⁺ |
|-----|------------------------|-------|-----------------------------|
| 197 | Pr | 無色油状物 | 470 |
| 198 | Bu | 無色油状物 | 484 |
| 199 | -CH ₂ CH=CH | 無色油状物 | 468 |

<実施例 200>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - (4 - クロロベンゾイル) アミノブタノール



10

実施例 101 の化合物 (900mg)、p - クロロ安息香酸 (470mg)、WSC (575mg)、トリエチルアミン (0.84mL) の塩化メチレン (30mL) 溶液を常温にて 8 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、水、希塩酸、水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、目的物 (800mg) を無色油状物として得た。

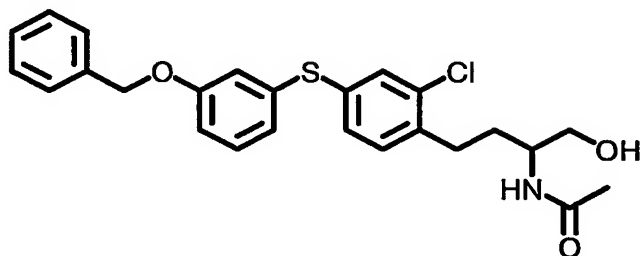
15

FABMS : 552 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.88-2.00 (2H, m), 2.37 (1H, br), 2.76-2.88 (2H, m), 3.73-3.84 (2H, m), 4.20-4.24 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.33 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=7.3\text{Hz}$, 1.8Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 7.13 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.30-7.39 (6H, m), 7.41 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

<実施例 201>

2-アセチルアミノ-4-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]ブタン-1-オール



実施例 101 の化合物 (5.55g) の塩化メチレン (80mL) 溶液に、トリエチルアミン (6.86ml) および塩化アセチル (3.50ml) を氷冷下にて加え 4 時間攪拌した。反応液に水を加えたのち溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、N, O-ジアセチル体 (4.21g) を無色粉末として得た。この化合物 (620mg) のエタノール (2.00mL) 溶液に、5N 水酸化カリウム水溶液 (0.25ml) を加え常温にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、目的物 (552mg) を無色粉末として得た。

FABMS: 456 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.72-1.89 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.69-2.83 (2H, m),

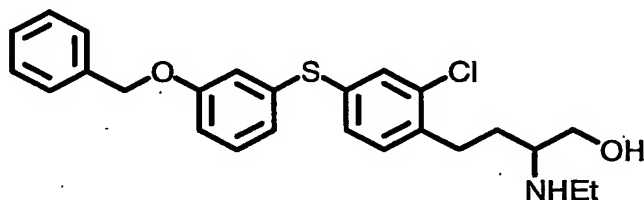
3.63 (1H, dd, J=11.0Hz, 5.0Hz), 3.71 (1H, dd, J=11.0Hz, 3.0Hz), 3.98-4.01 (1H, m), 4.20-4.29 (1H, m), 5.02 (2H, s), 5.70 (1H, d, J=7.9), 6.87-6.95 (3H, m), 7.15 (2H, s), 7.23 (1H, t, J=8.4Hz), 7.31-7.41 (6H, m)。

融点 78-81°C (EtOH)。

5

<実施例 202>

4 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - エチルアミノブタン - 1 - オール



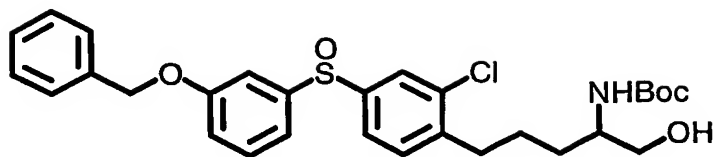
- 10 上記実施例 201 で得られた N, O - ジアセチル体 (1.00g) のテトロヒドロフラン (10mL) 溶液に、水素化アルミニウムリチウム (191mg) を氷冷下にて加え 2 時間攪拌した。反応液に 1mol/L 水酸化カリウム水溶液を滴下して加え、さらに水を加え希釈しセライトろ過し、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アミノ化シリカゲル, 酢酸エチル) で精製し、目的物 (210mg) を無色油状物として得た。
- 15

FABMS: 442 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.10 (3H, t, J=7.3), 1.63-1.80 (2H, m), 1.82 (1H, br), 2.58-2.75 (5H, m), 3.36 (1H, dd, J=10.5Hz, 6.4Hz), 3.67 (1H, dd, J=10.5Hz, 4.0Hz), 5.01 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 7.14 (2H, s), 7.23 (1H, t, J=7.3Hz), 7.31-7.40 (6H, m)。
- 20

<実施例 203>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルスルフィニル) - 2 - クロロフェニル] - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノペンタン - 1 - オール



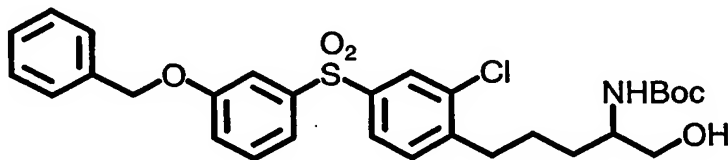
実施例 102 の化合物 (1.20g) の塩化メチレン (20mL) 溶液に、*m*-クロロ過安息香酸 (588mg) を氷冷下にて加え 30 分撹拌した。反応液に飽和重曹水を加えたのち溶媒を減圧留去し、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) で精製したところ、実施例 203 を無色アモルファス (1.04g) および実施例 204 を無色アモルファス (180mg) として得た。

FABMS: 544 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.54-1.69 (5H, m), 2.72-2.78 (2H, m), 3.52-3.57 (1H, m), 3.67 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.63 (1H, br), 5.10 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.19 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.26-7.30 (2H, m), 7.31-7.42 (7H, m), 7.60 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$)。

<実施例 204>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルスルホニル) - 2 - クロロフェニル] - 2 - *t*-ブトキシカルボニルアミノペンタン-1-オール



実施例 203 参照。無色アモルファス。

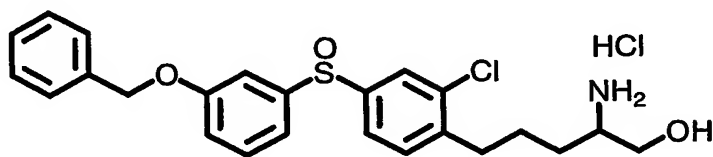
FABMS: 560 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.54-1.70 (5H, m), 2.73-2.81 (2H, m), 3.53-3.57 (1H, m), 3.67 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.62 (1H, br), 5.10 (1H, s),

7.15-7.18 (1H, m), 7.32-7.44 (7H, m), 7.52 (2H, m, $J=6.6\text{Hz}$, 1.2Hz), 7.68 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 1.8Hz), 7.87 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)。

<実施例 205>

- 5 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルスルフィニル)-2-クロロフェニル]ペンタン-1-オール、塩酸塩



実施例 203 の化合物を用い、実施例 76 と同様に反応させ目的物を黄色粉末として得た。

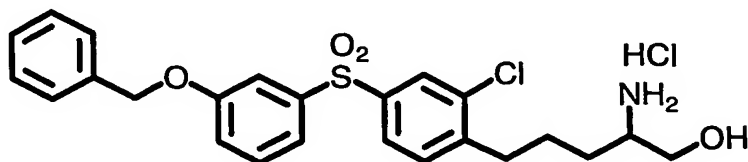
- 10 FABMS: 454 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.51-1.58 (4H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.06 (1H, br), 3.38-3.44 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.26 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.30-7.51 (9H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.76 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.84 (3H, br)。

- 15 融点 114-116°C (CH_2Cl_2 -iPr₂O)

<実施例 206>

- 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルスルホニル)-2-クロロフェニル]ペンタン-1-オール、塩酸塩



実施例 204 の化合物を用い、実施例 76 と同様に反応させ目的物を淡黄色粉末とし

て得た。

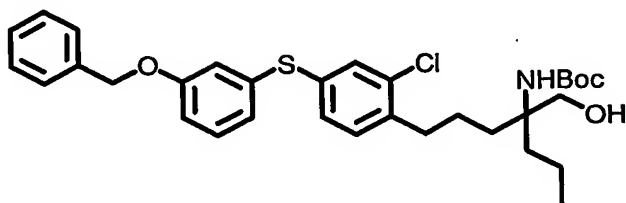
FABMS : 460 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.51-1.63 (4H, m), 2.76 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.08 (1H, br), 3.40-3.43 (1H, m), 3.56-3.58 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.27 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$),
 5 7.34-7.41 (4H, m), 7.46 (2H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 7.55-7.61 (4H, m), 7.80 (3H, br),
 7.88 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 1.8Hz), 8.00 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

融点 $154-156^\circ\text{C}$ (CH_2Cl_2 - $i\text{Pr}_2\text{O}$)。

<実施例 207 および 208>

- 10 (+) - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル]
 - 2 - プロピル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノペンタン - 1 - オールおよび
 (-) - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] -
 2 - プロピル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノペンタン - 1 - オール



- 15 実施例 197 の化合物をアセトニトリルに溶解した後、 Boc_2O を加えて常温にて反応させた後、溶媒を留去後、残渣を高速液体クロマトグラフィー (キラルパック OD-H, ヘキサン : エタノール = 97 : 3、測定波長 : UV 254nm、流速 : 3mL/min) で光学分割した。

前溶出部分から $[\alpha]^{25.1}_D - 10.2^\circ$ ($C = 1.08$, クロロホルム) の無色油状物を、

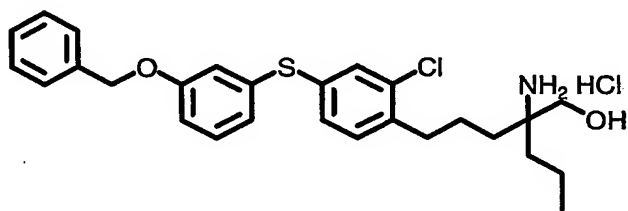
- 20 後溶出部分から $[\alpha]^{22.9}_D + 9.48^\circ$ ($C = 1.16$, クロロホルム) の無色油状物を
 得た。

FABMS : 570 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.20-1.76 (8H, m), 1.42 (9H, s), 2.70 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.63-3.66 (2H, m), 4.51 (1H, br), 5.02 (2H, s), 6.86-6.95 (3H, m), 7.14-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.33-7.41 (6H, m)。

5 <実施例 209>

(+) - 2 - アミノ - 5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - プロピルペンタン - 1 - オール



上記実施例 208 の化合物を用い、実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色粉末として得た。

FABMS : 470 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.83 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.02-1.24 (2H, m), 1.16-1.24 (2H, m), 1.40-1.54 (4H, m), 2.66 (2H, br s), 3.37-3.38 (2H, m), 5.08 (2H, s), 5.41-5.43 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.95-7.00 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.31-7.41 (8H, m), 7.69-7.83 (3H, br)。

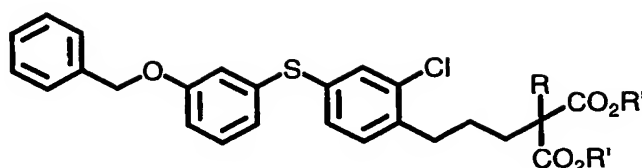
融点 55-57°C.

$[\alpha]^{23.4}_D +3.9^\circ$ ($C = 0.98$, MeOH)

<実施例 210~211>

ジメチルプロパギルマロン酸エステル、ジエチルイソブチルマロン酸エステルを用いて実施例 152 と同様に反応させ、表 15 に示した化合物を合成した。

表15

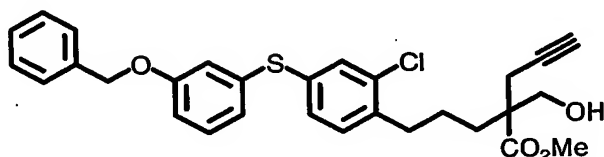


| 実施例 | R | R' | 性状 | MS(EI) M ⁺ |
|-----|----------------------|----|-------|--------------------------|
| 210 | -CH ₂ CCH | Me | 無色油状物 | 536 |
| 211 | i-Bu | Et | 無色油状物 | 583* |

* FABMS[M+H]⁺

<実施例 212>

5 - [4 - (3 - ペンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - ヒ
5 ドロキシメチル - 2 - プロパルギルペンタン酸メチル

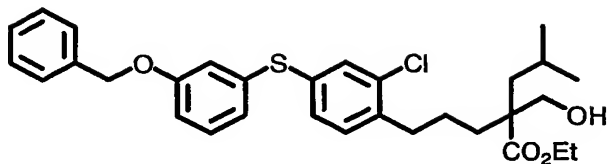


実施例 210 の化合物 (1.64g) を THF (40mL) に溶解し、氷冷下、LiAl(OtBu)₃H
(3.88g) を加え攪拌。その後常温までゆるやかに昇温し 2 日間攪拌した。再度氷冷し、
希塩酸を加えた後、不溶物を濾去し酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、
10 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、目的物 (1.12g) を
無色油状物として得た。

FABMS : 508 ([M+H]⁺)

15 <実施例 213>

5 - [4 - (3 - ペンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - イ
ソブチル - 2 - ヒドロキシメチルペンタン酸エチル



実施例 211 の化合物を用い、上記実施例 212 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

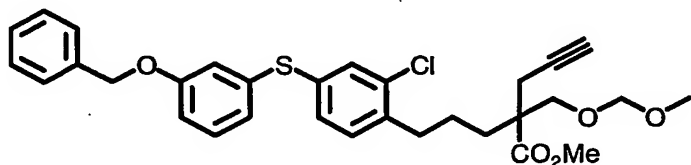
MS(EI) : 540 [M]⁺

- 5 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.85(3H, d, J=6.7Hz), 0.86(3H, d, J=6.7Hz), 1.26(3H, t, J=7.3Hz), 1.45-1.77(7H, m), 2.16(1H, t, J=6.7Hz), 2.68(2H, t, J=7.3Hz), 3.60(1H, dd, J=11.6Hz, 6.7Hz), 3.78(1H, dd, J=11.6Hz, 6.7Hz), 4.11-4.17(2H, m), 5.02(2H, s), 6.85-6.94(3H, m), 7.12-7.17(2H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.40(6H, m)。

10

<実施例 214>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メトキシメチルオキシメチル - 2 - プロパルギルペンタン酸メチル



- 15 実施例 212 の化合物 (1.12g) をアセトニトリル (30mL) に溶解し、氷冷攪拌下、ジイソプロピルアミン (0.58mL)、MOMCl (0.25mL) を加えた。一晩攪拌し、水を加えた後酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、目的物 (1.12g) を無色油状物として得た。

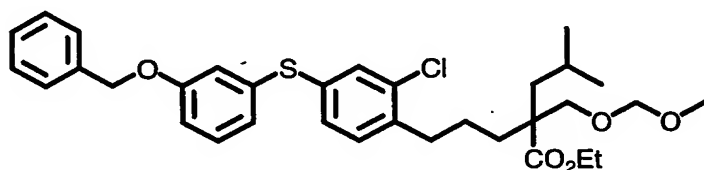
- 20 MS(EI) : 552 [M]⁺

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.45-1.50(1H, m), 1.59-1.73(3H, m), 1.94(1H, t,

J=2.4Hz), 2.56-2.73(4H, m), 3.33(3H, s), 3.57-3.74(5H, m), 4.59(2H, s), 5.02(2H, s), 6.85-6.94(3H, m), 7.10-7.16(2H, m), 7.22(1H, t, J=7.9Hz), 7.32-7.39(6H, m)。

5 <実施例 215>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - イソブチル - 2 - メトキシメチルオキシメチルペンタン酸エチル



実施例 213 の化合物を用い、上記実施例 214 と同様に反応させ目的物を黄色油状

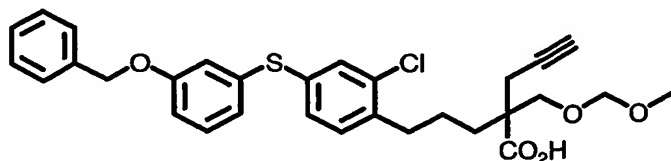
10 物として得た。

MS(EI) : 584 [M]⁺

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.83(3H, d, J=6.8Hz), 0.85(3H, d, J=6.8Hz), 1.24(3H, t, J=7.3Hz), 1.45-1.76(7H, m), 2.69(2H, t, J=7.3Hz), 3.32(3H, s), 3.57(1H, d, J=9.8Hz), 3.65(1H, d, J=9.8Hz), 4.08-4.14(2H, m), 4.57(2H, s), 5.02(2H, s), 6.85-6.95(3H, m), 7.11-7.16(2H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.41(6H, m)。

<実施例 216>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - メトキシメチルオキシメチル - 2 - プロパルギルペンタン酸



20

実施例 214 の化合物 (1.12g) を MeOH:THF = 1 : 1 (12mL) 溶液に、10% - 水酸化

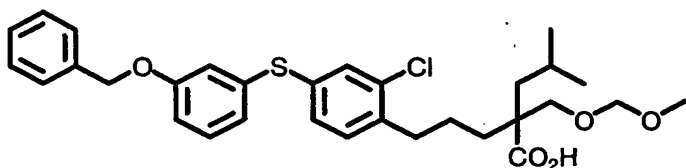
ナトリウム水溶液 (4mL) を加え加熱還流した。20 時間後、水で希釈し希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去後、目的物 (1.09g) を黄色油状物として得た。

MS(EI) : 538 [M]⁺

- 5 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.53-1.77(4H, m), 1.96(1H, t, J=2.4Hz), 2.59(1H, dd, J=17.1Hz, 2.4Hz), 2.68-2.73(3H, m), 3.33(3H, s), 3.69(1H, d, J=9.8Hz), 3.73(1H, d, J=9.8Hz), 4.60(2H, s), 5.01(2H, s), 6.85-6.93(3H, m), 7.11(1H, d, J=7.9Hz), 7.15(1H, dd, J=7.9Hz, 1.8Hz), 7.22(1H, t, J=7.9Hz), 7.30-7.40(6H, m)。

10 <実施例 217>

5 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 2 - イソブチル - 2 - メトキシメチルオキシメチルペンタン酸



- 15 実施例 215 の化合物を用い、上記実施例 216 と同様に反応させ目的物を黄色油状物として得た。

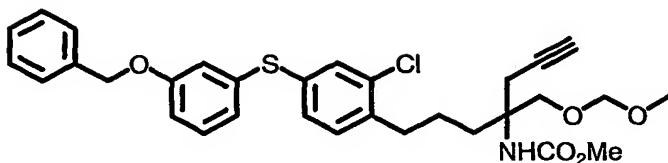
FABMS : 556 ([M+H]⁺)

- ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.83(3H, d, J=6.8Hz), 0.85(3H, d, J=6.8Hz), 1.47-1.84(7H, m), 2.69(2H, t, J=7.3Hz), 3.31(3H, s), 3.56(1H, d, J=9.2Hz), 3.65(1H, d, J=9.2Hz), 4.58(2H, s), 5.01(2H, s), 6.86(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 6.90-6.94(2H, m), 7.11-7.16(2H, m), 7.22(1H, t, J=7.8Hz), 7.30-7.40(6H, m)。
- 20

<実施例 218>

7 - [4 - (3 - ベンジルオキシフェニルチオ) - 2 - クロロフェニル] - 4 - メ

トキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチルオキシメチル-1-ヘプチン



実施例 216 の化合物を用い実施例 163 と同様に反応させ、目的物を無色油状物として得た。

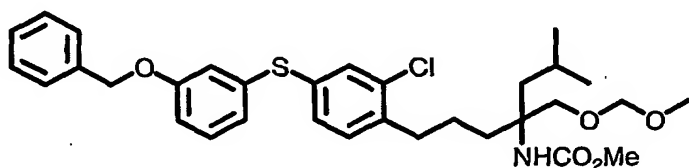
5 FABMS : 568 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.57-1.66 (4H, m), 1.85-1.93 (1H, m), 1.99 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 2.00-2.05 (1H, m), 2.64-2.75 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.62 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 4.92 (1H, s), 5.01 (2H, s), 6.85-6.94 (3H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.22 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.30-7.40 (6H, m)。

10 m)。

<実施例 219>

7-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-4-メトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチルオキシメチル-2-メチルヘプタン



15

実施例 217 の化合物を用い実施例 163 と同様に反応させ、目的物を黄色油状物として得た。

MS(EI) : 585 $[M]^+$

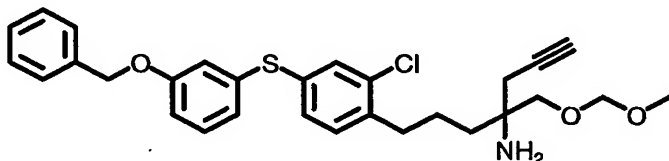
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.58-1.82 (7H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.34 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.87 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 4.59 (2H, s), 4.70 (1H, s), 5.02 (2H, s),

20

6.82-6.94 (3H, m), 7.11-7.14 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.32-7.39 (6H, m)。

<実施例 220>

4-アミノ-7-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-4-メトキシメチルオキシメチル-1-ヘプチン



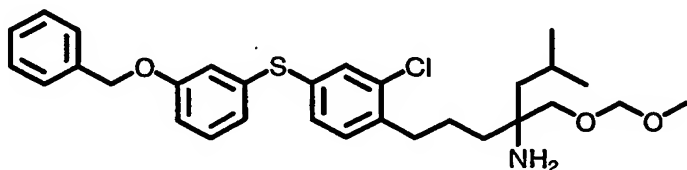
実施例 218 の化合物を用い、実施例 184 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

MS(EI) : 509 [M]⁺

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 1.51 (2H, br), 1.56-1.68 (4H, m), 2.01 (1H, t, J=2.4Hz), 2.32 (1H, dd, J=16.5Hz, 2.4Hz), 2.38 (1H, dd, J=16.5Hz, 2.4Hz), 2.71 (2H, t, J=7.3Hz), 3.35 (3H, s), 3.37 (1H, d, J=9.2Hz), 3.43 (1H, d, J=9.2Hz), 4.62 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.87 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 6.91-6.94 (2H, m), 7.15 (2H, s), 7.22 (1H, t, J=7.9Hz), 7.30-7.41 (6H, m)。

<実施例 221>

4-アミノ-7-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-4-メトキシメチルオキシメチル-2-メチルヘプタン



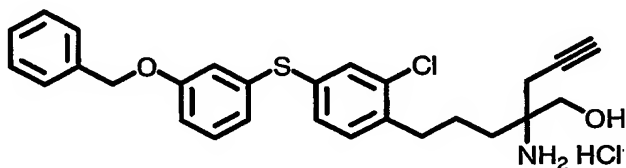
実施例 219 の化合物を用い、実施例 184 と同様に反応させ目的物を黄色油状物として得た。

MS(EI) : 527 [M]⁺

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.93(3H, d, J=6.8Hz), 0.94(3H, d, J=6.8Hz),
1.24-1.32(4H, m), 1.48-1.62(4H, m), 1.68-1.75(1H, m), 2.69(2H, t, J=7.3Hz),
3.27(1H, d, J=9.2Hz), 3.32(1H, d, J=9.2Hz), 3.35(3H, s), 4.61(2H, s), 5.01(2H,
5 s), 6.86(1H, dd, J=7.9Hz, 2.4Hz), 6.91-6.94(2H, m), 7.12-7.17(2H, m), 7.22(1H,
t, J=7.9Hz), 7.30-7.40(6H, m)。

<実施例 222>

2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェ
10 ニル]-2-プロパルギルペンタン-1-オール、塩酸塩



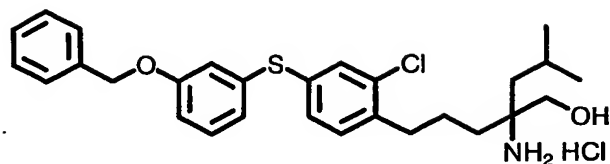
実施例 220 の化合物を用い、実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色アモルファ
スとして得た。

FABMS : 466 ([M+H]⁺)

15 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.65(4H, br s), 2.67(2H, t, J=7.3Hz), 3.08(1H, s),
3.46(2H, br), 5.10(2H, s), 5.56(1H, br), 6.91(1H, d, J=7.9Hz), 6.96-7.02(2H,
m), 7.24(1H, dd, J=7.9Hz, 1.8Hz), 7.30-7.40(8H, m), 7.88(3H, br)。

<実施例 223>

20 2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェ
ニル]-2-イソブチルペンタン-1-オール、塩酸塩



実施例 221 の化合物を用い、実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。

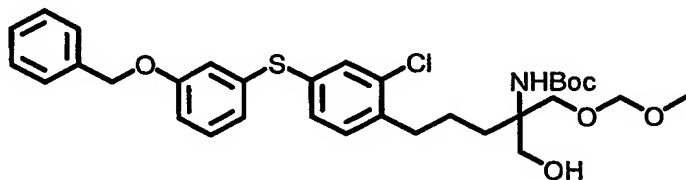
FABMS : 484 ($[M+H]^+$)

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 0.84 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 0.86 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.07-1.18 (2H, m), 1.29-1.33 (2H, m), 1.48-1.55 (2H, m), 1.62-1.68 (1H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.07 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 3.11 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 4.44 (1H, br), 5.09 (2H, s), 6.88-7.00 (3H, m), 7.22 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, $J=1.8\text{Hz}$), 7.29-7.42 (8H, m)。

10

<実施例 224>

5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルオキシメチルペンタン-1-オール



15

2-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]プロピル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1,3-プロパンジオール (5.00g) を MeCN (100mL) に溶解し、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン (2.03mL)、MOMCl (0.88mL) を加え、常温まで 16 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗淨し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製し、目的物 (2.36g) を無色

20

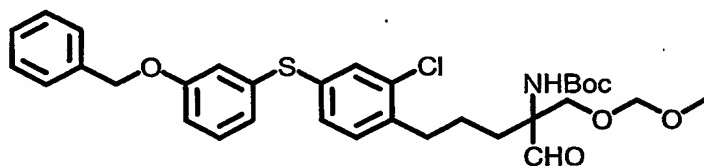
油状物として得た。

FABMS : 602 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.54-1.68 (4H, m), 1.81-1.86 (1H, m),
 2.70 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.34 (3H, s), 3.46 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 3.63-3.72 (3H, m),
 5 3.99 (1H, br), 4.60 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.07 (1H, br), 6.87 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$,
 2.4Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.22 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.30-7.43 (6H,
 m)。

<実施例 225>

10 5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-2-
 -t
 -ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシメチルオキシメチルペンタナール



上記実施例 224 の化合物を用い、実施例 133 と同様にして酸化し、目的物を無色
 油状物として得た。

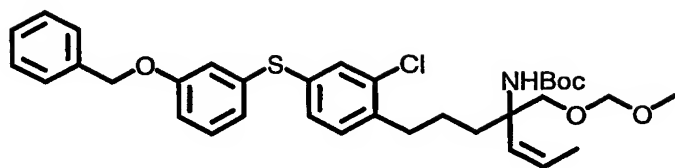
15 FABMS : 600 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 1.54-1.60 (2H, m), 1.77-1.84 (1H, m),
 2.00-2.15 (1H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.30 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$),
 3.98 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 4.57 (2H, s), 5.02 (2H, s), 5.39 (1H, br), 6.86-6.95 (3H,
 m), 7.07-7.14 (2H, m), 7.21-7.39 (7H, m), 9.40 (1H, s)。

20

<実施例 226>

7-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-4-
 -t
 -ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシメチルオキシメチル-3-ヘプテン



EtPh₃PI (906mg) を THF (20mL) に溶解し、アルゴンガス下、-78℃に冷却し LDA (2.20mL) を加え 10 分撹拌した。いったん 0℃で 5 分撹拌した後再度-78℃に冷却し、上記実施例 225 の化合物 (1.00g) の THF (10mL) 溶液を滴下した。-78℃にて 1 時間、常温にて 1 時間撹拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、目的物 (172mg) を黄色油状物として得た。

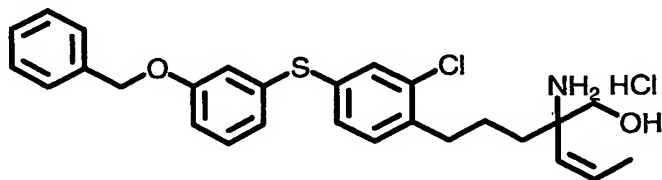
FABMS : 612 ([M+H]⁺)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.41 (9H, s), 1.60-1.66 (2H, m), 1.74 (3H, dd, J=7.3Hz, 1.8Hz), 1.89-1.93 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=8.0Hz), 3.34 (3H, s), 3.64 (1H, d, J=9.2Hz), 3.71 (1H, d, J=9.2Hz), 4.60 (2H, s), 4.83 (1H, br), 5.02 (2H, s), 5.30 (1H, br d, J=12.2Hz), 5.54-5.57 (1H, m), 6.86 (1H, dd, J=8.0Hz, 2.4Hz), 6.91-6.94 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.22 (1H, t, J=7.9Hz), 7.30-7.41 (6H, m)。

<実施例 227>

3-アミノ-7-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-クロロフェニル]-4-ヒドロキシメチル-3-ヘプテン、塩酸塩

上記実施例 226 の化合物を用い、実施例 76 と同様に反応させ目的物を無色油状物として得た。



FABMS : 468 ($[M+H]^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.75 (4H, m), 1.77 (3H, dd, $J=7.3\text{Hz}$, 1.8Hz),
2.70 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.37 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 3.46 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.01 (2H,
s), 5.19 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 1.8Hz), 5.55 (1H, dq, $J=12.2\text{Hz}$, 7.3Hz), 6.87 (1H,
5 dd, $J=7.8\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.91-6.94 (2H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.22 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$),
7.31-7.40 (6H, m)。

<実験例> マウス宿主対移植片拒絶反応に対する被験化合物の抑制作用

トランスプランテーション (Transplantation)、第 55 巻、第 3 号、第 578-591
10 頁、1993 年、に記載の方法を参考にして行った。BALB/c 系雄性マウス 7~12 週齢 (日
本クレア、日本チャールス・リバーまたは日本エスエルシー) から脾臓を採取した。
脾臓は、RPMI-1640 培地 (シグマ、ギブコまたは岩城硝子) 中に取り出し、スライ
ドグラス 2 枚ですり潰しセルストレーナー (70 ミクロン、ファルコン) を通過させ
ることにより脾細胞浮遊液にした。この脾細胞浮遊液を遠心して上清を除去した後、
15 塩化アンモニウム-トリス等張緩衝液を加えて赤血球を溶血させた。RPMI-1640 培地
で 3 回遠心洗浄した後、RPMI-1640 培地に浮遊した。これに最終濃度が $25\mu\text{g}/\text{mL}$
となるようにマイトマイシン C (協和醗酵) を加え、 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 下で 30 分間培
養した。RPMI-1640 培地で 3 回遠心洗浄した後、RPMI-1640 培地に 2.5×10^8 個/ mL
となるように浮遊し、これを刺激細胞浮遊液とした。刺激細胞浮遊液 $20\mu\text{L}$ (5×10^6
20 個/匹) を、27G 針およびマイクロシリンジ (ハミルトン) を用いて C3H/HeN 系雄
性マウス 6~12 週齢 (日本クレア、日本チャールス・リバーまたは日本エスエルシ
ー) の右後肢足蹠部皮下に注射した。正常対照群には、RPMI-1640 培地のみを注射
した。4 日後に、右膝下リンパ節を摘出し、メトラー AT201 型電子天秤 (メトラー・
トレド) を用いて重量を測定した。被験化合物は、刺激細胞注射日から 3 日後まで、
25 1 日 1 回、計 4 回、連日腹腔内投与した。対照群には、被験化合物の調製に用いた

ものと同じ組成の溶媒を投与した。結果を表 16 に示す。

表16

| 実施例番号 | 投与量 (mg/kg) | 抑制率 (%) | 実施例番号 | 投与量 (mg/kg) | 抑制率 (%) |
|-------|----------------|------------|-------|----------------|------------|
| 84 | 10 | 79 | 151 | 0.03 | 65 |
| 96 | 10 | 73 | 184 | 0.1 | 45 |
| 101 | 0.3 | 44 | 185 | 0.1 | 88 |
| 102 | 1 | 46 | 188 | 0.1 | 78 |
| 127 | 10 | 57 | 189 | 0.03 | 71 |
| 131 | 0.3 | 57 | 191 | 0.1 | 41 |
| 135 | 1 | 69 | 192 | 0.1 | 86 |
| 136 | 3 | 74 | 194 | 0.1 | 70 |
| 137 | 3 | 70 | 196 | 0.03 | 63 |
| 138 | 10 | 66 | 197 | 0.03 | 54 |
| 139 | 10 | 55 | 199 | 0.3 | 71 |
| 140 | 3 | 60 | 209 | 0.03 | 71 |
| 143 | 0.3 | 60 | 222 | 0.3 | 57 |
| 145 | 0.3 | 64 | 223 | 0.3 | 70 |
| 148 | 0.3 | 71 | 227 | 0.3 | 58 |

- 5 以上のように、一般式（1）で表される本発明化合物は動物実験モデルにおいてその有効性が確認された。

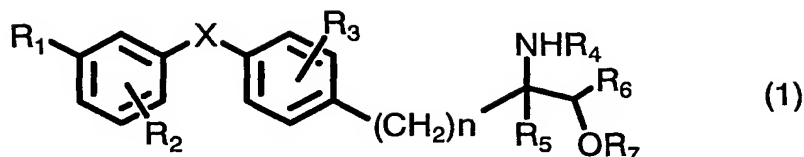
産業上の利用可能性

- 10 上述のように、本発明は、新規なジアリールスルフィド基またはジアリールエーテル基を有するアミノアルコール誘導体、特に一方のアリール基のパラ位にアミノアルコール基を含む炭素鎖を有し、もう一方のアリール基のメタ位に置換基を有する化合物に強力な免疫抑制作用を有することを見出したものである。このような免疫抑制作用を有する化合物は、臓器移植および骨髄移植における拒絶反応の予防または治療薬、自己免疫疾患の予防または治療薬、関節リウマチの予防または治療薬、

乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療薬及び気管支喘息または花粉症の予防または治療薬として有用である。

請求の範囲

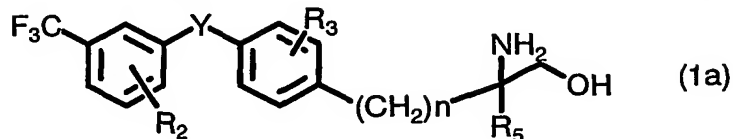
(1) 一般式 (1)



- 5 [式中、 R_1 はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、置換基を有しても良いフェノキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基、炭素数1～4の低級アルキルスルフィニル基、炭素数1～4の低級アルキルスルホニル基を示し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数
- 10 1～4の低級アルキル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルキルチオ基を示し、 R_4 は水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、フェニル基、置換基を有しても良いベンジル基、炭素数1～5の低級
- 15 脂肪族アシル基、置換基を有しても良いベンゾイル基を示し、 R_5 は水素原子、モノハロゲノメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシメチル基、炭素数1～4の低級アルキルチオメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、フェニル基、アラルキル基、炭素数2～4の低級アルケニル基、炭素数2～4の低級アルキニル基を示し、 R_6 、 R_7 は同一又は異なって水素
- 20 原子、炭素数1～4の低級アルキル基を示し、 X はO、S、SO、SO₂を、 n は1～4の整数を示す]

で表されることを特徴とするアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物。

(2) 前記一般式 (1) で表される化合物が、一般式 (1a)



[式中、YはOまたはSを示し、 R_2 、 R_3 、 R_5 及びnは前記定義に同じ]

で表される化合物であることを特徴とする請求項1記載のアミノアルコール誘導体、

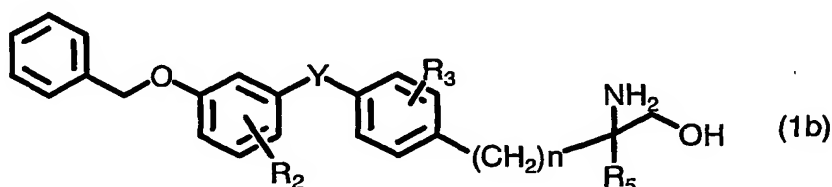
5 その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

(3) 前記 R_3 が塩素原子であることを特徴とする請求項2に記載のアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

(4) 前記 R_3 がトリフルオロメチル基であることを特徴とする請求項2に記載のアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

10

(5) 前記一般式 (1) で表される化合物が、一般式 (1b)



[式中、YはOまたはSを示し、 R_2 、 R_3 、 R_5 及びnは前記定義に同じ]

で表される化合物であることを特徴とする請求項1に記載のアミノアルコール誘導

15 体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

(6) 前記 R_3 が塩素原子であることを特徴とする請求項5に記載のアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

(7) 前記 R_3 がトリフルオロメチル基であることを特徴とする請求項5に記載のアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

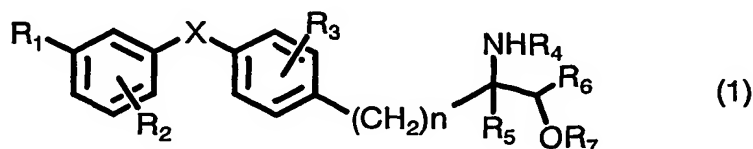
20

(8) 前記一般式 (1) で示される化合物が、

1) (±)-2-アミノ-5-[4-(3-ベンジルオキシフェニルチオ)-2-ク

- クロロフェニル]－2－メチルペンタン－1－オール、
- 2) (+)－2－アミノ－5－[4－(3－ベンジルオキシフェニルチオ)－2－クロロフェニル]－2－メチルペンタン－1－オール、
- 3) (±)－2－アミノ－5－[4－(3－ベンジルオキシフェニルチオ)－2－クロロフェニル]－2－エチルペンタン－1－オール、
- 5 4) (+)－2－アミノ－5－[4－(3－ベンジルオキシフェニルチオ)－2－クロロフェニル]－2－エチルペンタン－1－オール、
- 5) (±)－2－アミノ－4－[4－(3－ベンジルオキシフェニルチオ)－2－クロロフェニル]－2－メチルブタン－1－オール、
- 10 6) (+)－2－アミノ－4－[4－(3－ベンジルオキシフェニルチオ)－2－クロロフェニル]－2－メチルブタン－1－オール、
- 7) (±)－2－アミノ－4－[4－(3－ベンジルオキシフェニルチオ)－2－クロロフェニル]－2－エチルブタン－1－オール、
- 8) (－)－2－アミノ－4－[4－(3－ベンジルオキシフェニルチオ)－2－クロロフェニル]－2－エチルブタン－1－オール、又は
- 15 9) 3－アミノ－6－[4－(3－ベンジルオキシフェニルチオ)－2－クロロフェニル]ヘキサン－2－オールである請求項1記載のアミノアルコール誘導体及び薬理学的に許容しうる塩並びにその水和物。

(9) 一般式(1)

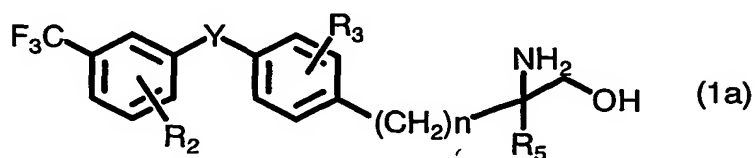


20

[式中、 R_1 はハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数1～4の低級アルキル基、アラルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、置換基を有しても良いフェノキシ基、置換基を有しても良いアラルキルオキシ基、炭素数1～4の低級アルキルチ

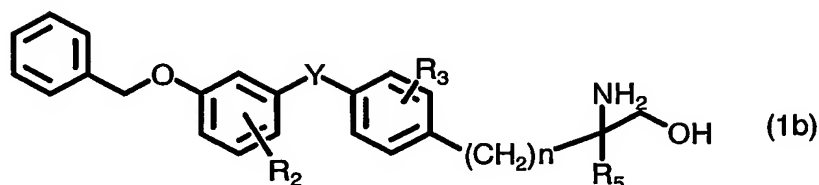
- オ基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキルスルフィニル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキルスルホニル基を示し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、アラルキル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキルチオ基を示し、 R_4 は水素原子、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、フェニル基、置換基を有しても良いベンジル基、炭素数 1 ～ 5 の低級脂肪族アシル基、置換基を有しても良いペンゾイル基を示し、 R_5 は水素原子、モノハロゲノメチル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルコキシメチル基、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキルチオメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、フェニル基、アラルキル基、炭素数 2 ～ 4 の低級アルケニル基、炭素数 2 ～ 4 の低級アルキニル基を示し、 R_6 、 R_7 は同一又は異なって水素原子、炭素数 1 ～ 4 の低級アルキル基を示し、 X は O、S、SO、SO₂ を、 n は 1 ～ 4 の整数を示す]
- 15 で表されることを特徴とするアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とする免疫抑制剤。

(1.0) 前記一般式 (1) で示される化合物が、一般式 (1a)



- 20 [式中、 Y は O または S を示し、 R_2 、 R_3 、 R_5 及び n は前記定義に同じ]
- で表されるアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理的に許容しうる塩並びにその水和物の少なくとも一種類以上を有効成分とすることを特徴とする請求項 9 に記載の免疫抑制剤。

(11) 前記一般式(1)で表される化合物が、一般式(1b)



[式中、YはOまたはSを示し、R₂、R₃、R₅及びnは前記定義に同じ]

で表されるアミノアルコール誘導体、その光学異性体及び薬理学的に許容しうる塩
並びにその水和物の少なくとも一種以上を有効成分とすることを特徴とする請求
項9に記載の免疫抑制剤。

(12) 前記免疫抑制剤が、自己免疫疾患の予防または治療薬であることを特徴
とする請求項9ないし請求項11のいずれか1項に記載の免疫抑制剤。

(13) 前記免疫抑制剤が、関節リウマチの予防または治療薬であることを特徴
とする請求項9ないし請求項11のいずれか1項に記載の免疫抑制剤。

(14) 前記免疫抑制剤が、乾癬またはアトピー性皮膚炎の予防または治療薬で
あることを特徴とする請求項9ないし請求項11のいずれか1項に記載の免疫抑制
剤。

(15) 前記免疫抑制剤が、気管支喘息または花粉症の予防または治療薬である
ことを特徴とする請求項9ないし請求項11のいずれか1項に記載の免疫抑制剤。

(16) 前記免疫抑制剤が臓器移植および骨髄移植における拒絶反応の予防また
は治療薬であることを特徴とする請求項9ないし請求項11のいずれか1項に記載
の免疫抑制剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C323/62, 323/32, 317/32, 225/16, 217/64, 229/36,
271/22, A61K31/137, 31/145, 31/165, 31/166, 31/198,
A61K31/216, 31/235, 31/27, 31/421, 31/695, A61P11/06,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C323/62, 323/32, 317/32, 225/16, 217/64, 229/36,
271/22, A61K31/137, 31/145, 31/165, 31/166, 31/198,
A61K31/216, 31/235, 31/27, 31/421, 31/695, A61P11/06,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| P, X | WO 02/94770 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 28 November, 2002 (28.11.02), (Family: none) | 1 |
| X | WO 00/40560 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 13 July, 2000 (13.07.00), & EP 1140849 A1 & JP 2002-534415 A | 1 |
| X | EP 1092435 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 18 April, 2001 (18.04.01), & WO 00/01388 A1 | 1 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
09 December, 2003 (09.12.03)

Date of mailing of the international search report
24 December, 2003 (24.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11753

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | US 5948820 A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 07 September, 1999 (07.09.99), & WO 96/06068 A1 & EP 778263 A1 | 1-16 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11753

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, C07D263/20,
263/24

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, C07D263/20,
263/24

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C323/62, 323/32, 317/32, 225/16, 217/64, 229/36, 271/22, A61K31/137, 31/145, 31/165, 31/166, 31/198, A61K31/216, 31/235, 31/27, 31/421, 31/695, A61P11/06, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, C07D263/20, 263/24

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C323/62, 323/32, 317/32, 225/16, 217/64, 229/36, 271/22, A61K31/137, 31/145, 31/165, 31/166, 31/198, A61K31/216, 31/235, 31/27, 31/421, 31/695, A61P11/06, 17/00, 17/06, 19/02, 29/00, 37/02, 37/06, 37/08, C07D263/20, 263/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN)
CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| P, X | WO 02/94770 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002. 11. 28 (ファミリーなし) | 1 |
| X | WO 00/40560 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2000. 07. 13 & EP 1140849 A1 & JP 2002-534415 A | 1 |
| X | EP 1092435 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 2001. 04. 18 & WO 00/01388 A1 | 1 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 12. 03

国際調査報告の発送日

24.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

穴吹 智子

4H

8413

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | US 5948820 A(Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.) 1999. 09. 07 & WO 96/06068 A1 & EP 778263 A1 | 1-16 |